

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik  
im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. Dr. med. Christoph Klein

# **Asphyxie des Neugeborenen unter Betrachtung der milden systemischen Hypothermie als Standardbehandlung**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Leonie Marina Helene von Bomhard  
aus München

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichtersteller: Prof. Dr. Andreas Holzinger

Mitberichterstellerin: Prof. Dr. Orsolya Genzel-Boroviczény

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 31.01.2019

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>2. Allgemeiner Teil</b>	<b>6</b>
2.1. Thema der Arbeit	6
2.2. Perinatale Asphyxie und ihre Folgen	6
2.2.1. Definition	6
2.2.2. Epidemiologie	9
2.2.3. Ursachen	9
2.2.4. Diagnostik und Prognosefaktoren	11
2.2.5. Pathophysiologie	19
2.3. Therapieansätze zur Neuroprotektion bei hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie	20
2.4. Historischer Rückblick	24
2.5. Zielsetzung	27
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>29</b>
3.1. Patientenkollektiv	29
3.2. Klinisches Vorgehen	29
3.2.1. Auswahlkriterien	29
3.2.2. Durchführung der therapeutischen Hypothermie	31
3.2.3. Vorzeitiger Abbruch der therapeutischen Hypothermie	31
3.3. Methode der retrospektiven Datenanalyse	32
3.4. Parameter der Datenanalyse	32
3.5. Datenauswertung	38
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>40</b>
4.1. Mütterliche Daten	41
4.2. Schwangerschaftsverlauf	44
4.3. Geburtscharakteristika	45
4.4. Neonatale Daten	48
4.5. Bildgebung innerhalb der ersten Lebenstage	59
4.6. Daten der therapeutischen Hypothermie	59
4.7. Zustand bei Entlassung oder Verlegung	67
<b>5. Diskussion</b>	<b>72</b>
<b>6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung</b>	<b>88</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>90</b>
<b>8. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>108</b>

<b>9. Tabellenverzeichnis</b>	109
<b>10. Abkürzungsverzeichnis</b>	110
<b>11. Danksagung</b>	112
<b>12. Eidesstattliche Versicherung</b>	113

## 1. Einleitung

Eine schwere perinatale Asphyxie kann in einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE) resultieren. Diese erhöht das Risiko neonataler Mortalität und das Auftreten bleibender neurologischer Defizite wie spastischer Paresen, Epilepsien oder geistiger Retardierung signifikant [1-4]. Bei einer Prävalenz der HIE von 1 – 4 Fällen pro 1000 Reifgeborenen und den gravierenden Folgen Betroffener ist Prävention, aber auch die Entwicklung einer effektiven Therapie von großem öffentlichen Interesse [5-10]. Seit langer Zeit ist die neuroprotektive Wirkung der Hypothermie Gegenstand von möglichen Therapieansätzen im Rahmen der Neugeborenen-Asphyxie [11-14]. Obwohl sich die großen Studien in ihren Therapiemodalitäten sehr unterscheiden, sind die Resultate sehr vielversprechend [15-22]. Seit 2010 empfiehlt die American Heart Association den Einsatz der therapeutischen Hypothermie bei hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie Neugeborener (Evidenzklasse IIa, Empfehlungsgrad A) [23].

Da in zukünftigen Studien eine Randomisierung unter Einschluss einer nicht hypothermiebehandelten Gruppe aufgrund der aussichtsreichen Ergebnisse ethisch nicht mehr zu akzeptieren ist, besteht nun vor allen Dingen der Bedarf an Studien zur Optimierung der Hypothermiebehandlung (Kontrollgruppe - Standardtherapie) sowie der Akquirierung und Auswertung von Daten gekühlter Neugeborener. Für Letzteres existieren bereits spezielle Hypothermie-Register. Kliniken, die asphyktische Neugeborene mittels therapeutischer Hypothermie behandeln, erhalten über diese Register Behandlungsprotokolle und können ihre Daten zu weiterführenden Analysen zur Verfügung stellen [24-26].

Während im Allgemeinen Einigkeit über den neuroprotektiven Effekt der therapeutischen Hypothermie besteht, bleiben viele andere Fragen ungeklärt. Ungewiss ist beispielsweise, inwiefern und ob die Kühlungsbehandlung optimiert werden kann. Fragen nach der besten Kühlungsmethode, adjuvanten neuroprotektiven Substanzen sowie der Selektion von Patienten, die voraussichtlich nicht profitieren, spielen hierbei eine Rolle. Außerdem sind mögliche (seltene) Komplikationen und Nebenwirkungen im Rahmen der Kühlung noch nicht hinreichend untersucht worden. Das Anliegen dieser retrospektiven Untersuchung ist die Beschreibung eines Patientenkollektives, welches mit dem Verdacht auf eine Enzephalopathie bei perinataler Asphyxie in das Dr. von Haunersche Kinderspital verlegt worden ist. Betrachtet wurde ein 4-jähriger Beobachtungszeitraum (Mai 2006 – Mai 2010) unmittelbar nach Einführung der Hypothermiebehandlung als Standard außerhalb einer Studie.

## 2. Allgemeiner Teil

### 2.1 Thema der Arbeit

Diese retrospektive Studie befasst sich mit der Kühlungsbehandlung der asphyktischen Neugeborenen, die im Zeitraum von Mai 2006 bis einschließlich Mai 2010 dem Haunerschen Kinderspital München zuverlegt worden waren. Ziel der Studie war eine Evaluation der praktischen Durchführbarkeit der therapeutischen Hypothermie mittels Ganzkörperkühlung sowie eine Beschreibung des Kollektives mit besonderem Augenmerk auf den Verlauf während der Kühlungsbehandlung.

Teile dieser Arbeit wurden bereits 2010 in der Zeitschrift „Notfall und Rettungsmedizin“ des Springer Verlages veröffentlicht: „Therapeutische Hypothermie bei Neugeborenen. Anwendung der milden systemischen Hypothermiebehandlung bei hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie nach Asphyxie des Neugeborenen“ [27].

### 2.2 Perinatale Asphyxie und ihre Folgen

#### 2.2.1. Definition

Trotz der irrtümlichen Übersetzung wird die perinatale Asphyxie (griechisch: Pulslosigkeit) international als ein Zustand mit Kreislaufschwäche und Atemdepression bis hin zur Reanimationspflichtigkeit des Fetus oder Neugeborenen unmittelbar vor, während oder nach Geburt definiert [3,28,29]. Nach dem asphyktischen Ereignis kommt es zu einer gestörten kardiorespiratorischen Adaptation, welche sich mit folgenden klinischen Symptomen äußert: Bradykardie (Asystolie), Atemstörung (Apnoe), Zyanose (blaue Asphyxie), Blässe (weiße Asphyxie) und neurologische Auffälligkeiten wie Koma, Hyperexzitation, Krampfanfälle und Muskelhypertonie [30,31]. Die Krampfanfälle beginnen in den ersten zwei Lebenstagen und verschwinden meist innerhalb der ersten Lebenswoche [29]. Während eine „blaue Asphyxie“ Hinweise auf einen weniger schweren Sauerstoffmangel gibt, spricht eine „weiße Asphyxie“ für eine sehr schwere Asphyxie einschließlich eines hochgradigen Kreislaufversagens [32].

Durch den Sauerstoffmangel kann es zu **Funktionsstörungen verschiedener Organsysteme** kommen, am häufigsten der Nieren. Die Schädigungen können diskret und nach kurzer Zeit vollständig reversibel sein. Ein relevantes Organversagen oder sogar Multiorganversagen ist möglich [3,33,34]. Tabelle 1 listet mögliche Auswirkungen auf.

<b>Niere</b>	Oligurie, Hämaturie, Proteinurie, Anstieg der harnpflichtigen Substanzen im Blut, Nierenvenenthrombosen, akutes Nierenversagen
<b>Leber</b>	Plasmatische Gerinnungsstörungen, Anstieg der Leberenzyme, Hyperammonämie, Lebernekrosen
<b>Herz</b>	Abnahme der Kontraktilität, abnorme Herzfrequenzen und Rhythmusstörungen, Hypotension und kardiogener Schock
<b>Lunge</b>	Pulmonale Hypertension, sogenannte Flüssigkeitslunge, Störung der Surfactantproduktion, Mekoniumaspiration, Lungenödem oder -blutung, persistierender fetaler Kreislauf mit Rechts-Links-Shunt, Atemnotsyndrom, Schocklunge mit sekundärem Surfactantmangel
<b>Darm</b>	Blutungen, nekrotisierende Enterokolitis, Darmperforation, Perfusionsverminderung im Mesenterium
<b>Blutbildung</b>	Thrombozytopenie, Neutropenie, Neutrophilie, Vermehrung kernhaltiger Erythrozyten, Blutungen, disseminierte intravasale Gerinnung
<b>Stoffwechsel</b>	Hypo- und Hyperglykämie, Hypokalzämie und Hypomagnesiämie, Veränderungen der Natrium- und Kaliumkonzentrationen, Laktatazidose, gestörte Temperaturregulation

**Tab. 1:** Auswirkungen einer perinatalen Asphyxie, sogenanntes Postasphyxiesyndrom [2,3,33,34]. Die Effekte auf das zentrale Nervensystem werden gesondert betrachtet.

Die aufgrund ihres erhöhten Risikos für die Entwicklung gravierender Langzeitfolgen besonders gefürchtete Auswirkung einer perinatalen Asphyxie ist die **hypoxisch-ischämische Enzephalopathie**. Betroffene Neugeborene werden durch folgende Symptome auffällig: Skelettmuskeltonusanomalien (Hypotonie, Hyperexzitabilität, Streckspasmen, Opisthotonus, abnorme Neugeborenenreflexe, seitendifferente Spontanmotorik), Trinkschwierigkeiten, Stupor, Koma, Apnoen und Krämpfe [3,29]. Diese Symptome zeigen sich regelhaft innerhalb der ersten Stunden nach der Geburt beziehungsweise dem asphyktischen Ereignis und verschwinden oftmals nach einigen Tagen. Aus diesem Grund werden sie als „neurologisches Durchgangssyndrom“ bezeichnet [3,35].

Bleibende Schäden des Gehirns nach hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie, sogenannte **psychoneurologische Residualsymptome**, äußern sich typischerweise in beinbetonten spastischen Tetraparesen und extrapyramidal dystonen, dyskinetischen Zerebralparesen. Begleitend können Epilepsien,

Verhaltensauffälligkeiten, Wahrnehmungsstörungen und geistige Behinderungen auftreten. Im Normalfall treten letztgenannte nicht isoliert ohne spastisch-motorische Bewegungsstörungen auf [2,3].

Das „American College of Obstetricians and Gynecologists“ (ACOG) entwickelte in Zusammenarbeit mit der „American Academy of Pediatrics“ 2003 Kriterien für die Definition einer Zerebralparese, welche auf einem intrapartalen hypoxisch-ischämischen Ereignis beruht. Die folgenden vier Kriterien sind hierbei obligat:

1. Schwere metabolische Azidose ( $\text{pH} < 7,00$  und  $\text{BE} \geq 12 \text{ mmol/l}$ ) im Nabelschnurarterienblut
2. Frühes Auftreten einer schweren oder moderaten Enzephalopathie bei Neugeborenen  $\geq 34$  Schwangerschaftswochen
3. Zerebralparese vom spastisch-quadriplegischen oder dyskinetischen Typ
4. Ausschluß anderer Ursachen wie Trauma, Gerinnungsstörungen, Infektionen, genetische Störungen

In bestimmten Fällen können der Nabelschnurarterien-pH und –BE die Azidose nicht anzeigen, wodurch zusätzliche kapilläre, arterielle oder venöse Messungen relevant werden. Dies ist z.B. bei einem Nabelschnurknoten oder einer –umschlingung der Fall. Neben obengenannter Kriterien zeigen sich zudem typische Veränderungen des Gehirns in der Magnetresonanztomographie (Läsionen der weißen Substanz und subkortikal sowie Veränderungen der Stammganglien) [36,37].

Fakultative Hinweise auf ein intrapartales Geschehen können beobachtet werden, sind jedoch nicht spezifisch für die Asphyxie. Hierzu gehören das Auftreten eines „Sentinel-Ereignisses“ wie z.B. einer vorzeitigen Plazentalösung oder eines Nabelschnurvorfalles, eine plötzliche und anhaltende Bradykardie oder fehlende Variabilität der fetalen Herzfrequenz bei gleichzeitigem Auftreten später oder variabler Dezelerationen, ein Apgar-Wert von 0 – 3 länger als 5 Minuten, Anzeichen eines Multiorganbefalls innerhalb von 72 Stunden sowie akute nicht-fokale Hirnschädigungen in der frühen Bildgebung [38,39].

Die Ätiologie der Zerebralparese ist multifaktoriell. Entgegen langjähriger Vermutungen spielt die perinatale Asphyxie als Ursache nur eine untergeordnete Rolle (3 - 22%). Meist begründen sich die Schädigungen bereits lange Zeit vor der Geburt z.B. als vaskuläre Ereignisse (Infarktgeschehen) [40-44]. Hierfür spricht das erhöhte Aufkommen angeborener Fehlbildungen bei Kindern mit Zerebralparese [45-47]. Zudem spricht die Beobachtung, dass eine schwere Enzephalopathie vollständig



reversibel sein kann, gegen eine oft vermutete perinatale Ursache einer Zerebralparese.

### **2.2.2. Epidemiologie**

Die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie ist von großer Bedeutung für das öffentliche Gesundheitswesen. Von weltweit 130 Millionen Neugeborenen jedes Jahr, sterben ungefähr 4 Millionen Neugeborene in der Neonatalperiode, sprich innerhalb der ersten 28 Lebenstage. Eine ähnlich große Anzahl stellen Totgeburten dar. Beinahe ein Viertel der neonatalen Todesfälle begründet sich in einer Geburtsasphyxie, dies entspricht einer Anzahl von 0,7 – 1,2 Millionen. Fast 99% der Todesfälle ereignen sich in Entwicklungsländern. Es muss davon ausgegangen werden, dass die exakte Mortalitätsrate höher liegt, da Geburten und Todesfälle in Entwicklungsländern häufig nicht registriert werden [48-50].

In Ländern mit hohem medizinischen Standard liegt die Prävalenz der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie zwischen 1 – 4 Fällen pro 1000 Reifgeborenen [5-10].

### **2.2.3. Ursachen**

Unterschiedlichste Risikofaktoren maternaler, neonataler und geburtshilflicher Genese prädisponieren zur Entwicklung einer Asphyxie. Diese Faktoren resultieren in einem reduzierten Blutfluss und / oder einer gestörten Oxygenierung.

Die Ursachen einer Asphyxie können folgendermaßen unterteilt werden [2,30,51]:

#### **A. Ante- und intrapartale Asphyxie:**

1. Mangelhafte Sauerstoffversorgung durch eine gestörte utero-plazentare Perfusion (z.B. mütterliche Anämie, respiratorische Insuffizienz, Kreislaufchock, Vena-cava-Kompressionssyndrom, erhöhter intraamniotischer Druck bei Polyhydramnion)
2. Unzureichende Perfusion und / oder gestörter Gasaustausch über die Plazenta (z.B. utero-plazentare Vaskulopathie, Plazentalösung, Plazentainfarkte, mütterliche Hypertension oder schwere Hypotension, Uterusruptur)
3. Störung der Blutzufuhr zum Fetus durch Unterbrechung des fetalen Sauerstofftransportes (z.B. Nabelschnurumschlingung, -knoten, -vorfall, -kompression, akuter Blutverlust, schwere chronische Anämie, Herzkreislaufstillstand)
4. Traumatische Geburt (Schulterdystokie, komplizierte Steißgeburt)

**B. Postnatale Asphyxie:**

1. Persistierende pulmonale Hypertension mit Oxygenierungsstörung
2. Schwere Kreislaufinsuffizienz (z.B. akuter Blutverlust, septischer Schock)
3. Angeborener Herzfehler mit Hypoxie und/oder Kreislaufinsuffizienz

Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer perinatalen Asphyxie besteht bei Frühgeborenen. Aufgrund ihrer geringen Asphyxietoleranz kommt es durch eine ausgeprägte postasphyktische Hyperperfusion und / oder Hypertension zu Schwankungen des Blutdrucks, welche zu ischämischen Läsionen und periventrikulären Gefäßrupturen führen können [52].

Zudem besteht bei Neugeborenen diabetischer Mütter eine stärkere Gefährdung. Die häufig assoziierte Makrosomie bedingt das vermehrte Auftreten von Schulterdystokien und / oder eines Geburtsstillstandes. Außerdem treten bei diesen Patienten vermehrt Kardiomyopathien auf, was zusätzlich zu einem asphyktischen Ereignis führen kann [53].

Neugeborene mit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion wiesen aufgrund ihrer gestörten kardiovaskulären und neurologischen Entwicklung eine verminderte Adaptionsfähigkeit an einen Sauerstoffmangelzustand auf [54].

Außerdem zeigte sich, dass mütterliches Fieber im Rahmen einer Infektion eine Hirnschädigung während der fetalen Entwicklung begünstigen kann [55].

Häufig ist es trotz genauer Prüfung nicht möglich, die Ursache und den genauen Zeitpunkt der Asphyxie festzustellen [29,30]. Nur bei eindeutigem Hinweis auf eine Hypoxie und / oder Ischämie sollte von hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie gesprochen werden [30]. Dammann et al. empfehlen sogar, diesen Begriff vollständig durch die Bezeichnung „neonatale Enzephalopathie“ zu ersetzen [56]. Unter diesem Begriff wird eine Fehlfunktion des zentralen Nervensystems im Neugeborenenalter ohne Ursachenbestimmung verstanden [56,57]. Neben einem asphyktischen Ereignis kommen hierfür differentialdiagnostisch in Frage: Sepsis, Meningitis, metabolische Erkrankungen wie Amino- oder Organoazidopathien, Hypoglykämien, mütterliche Anästhesie und Drogenkonsum [30]. Durch die allgemein gehaltene Bezeichnung wird der Unzulänglichkeit der Ursachenklärung genüge getan. Zusätzlich kann das bestehende Risiko, dass die Suggestion einer vermeintlichen Ätiologie im Rahmen eines Gerichtsverfahrens zum Streitpunkt wird, reduziert werden [56].

## 2.2.4. Diagnostik und Prognosefaktoren

### Laborparameter

Eine wichtige Rolle in der Diagnostik einer perinatalen Asphyxie spielt die **Blutgasanalyse**. Die Anreicherung von  $\text{CO}_2$  im fetalen Blut führt zum Absinken des pH-Wertes im Sinne einer respiratorischen Azidose. Die Hyperkapnie sowie der erniedrigte Sauerstoffpartialdruck weisen auf eine akute schwerwiegende Störung des fetoplazentaren Gasaustausches hin. Gleichzeitig kommt es bei Absinken des Sauerstoffgehaltes im kindlichen Gewebe häufig zu einer sekundären Energieproduktion durch anaerobe Glykolyse und Laktatbildung. Durch die Laktatanreicherung kommt es im Sinne einer metabolischen Azidose zu einem Ansteigen des Basendefizites. Dies lässt auf eine bereits mehrere Minuten andauernde relevante Hypoxämie schließen [2,3]. Während sich die respiratorische Azidose bei ausreichender Spontanatmung beziehungsweise Beatmung innerhalb kürzester Zeit normalisiert, dauert dies im Falle der metabolischen Azidose mehrere Stunden [58].

Als kritische Grenze wird eine schwere Azidose mit einem **Nabelschnurarterien-pH-Wert  $< 7,00$**  betrachtet, da unterhalb dieses Wertes die Mortalität erheblich zunimmt [59,60]. Der kritische Schwellenwert des **Nabelschnurarterien-Basendefizites** liegt bei **12 mmol/l**. Ab diesem Wert kommt es zu einer signifikanten Zunahme von Komplikationen – beginnend mit Störungen des zentralen Nervensystems und der Atmung, gefolgt von Störungen des Herz-Kreislaufsystems und der Nieren [61]. Andres et al. zeigten, dass es vor allen Dingen die metabolische Komponente der Azidose ist, welche mit erhöhter Morbidität und Mortalität in der Neugeborenenperiode verbunden ist [62]. Das Basendefizit ist somit bezüglich der Vorhersage von Komplikationen ein besserer Parameter als der pH-Wert.

Der Nachweis einer Azidose stellt einen potentiellen Risikofaktor für die Entwicklung von Folgeschäden nach einer perinatalen Asphyxie dar, er ist jedoch kein Beweis dafür. Bis zu 2/3 aller Neugeborenen mit einem pH-Wert  $< 7,00$  erholen sich rasch ohne Anzeichen schwerwiegender Folgen [60,63]. Andererseits kann es bei reversiblen Ursachen der Hypoxie wie einer vorübergehenden Nabelschnurkompression zu Schäden kommen ohne dass im Nabelarterienblut eine Azidose nachzuweisen ist [64].

### Klinische Parameter

Ein weiteres wichtiges Diagnosemittel ist der **Apgar-Score**. 1953 von der amerikanischen Anästhesistin Virginia Apgar publiziert [65], wird dieser klinische Score heutzutage weltweit zur postnatalen Zustandsbeschreibung des Neugeborenen verwendet. Er wird 1, 5 und 10 Minuten nach Geburt erhoben. Es werden jeweils 0, 1

oder 2 Punkte für folgende fünf Komponenten vergeben: Hautkolorit, Herzfrequenz, Muskeltonus, Reagibilität und Atemtätigkeit [66,67]. Nachfolgende Tabelle verdeutlicht die Einteilung:

	<b>0 Punkte</b>	<b>1 Punkt</b>	<b>2 Punkte</b>
<b>Aussehen, Hautfarbe</b>	Blass oder zyanotisch	Stamm rosig, Akrozyanose	Ganz rosig
<b>Puls (Herzfrequenz)</b>	Keine	< 100/min	> 100/min
<b>Gesichtsmimik bei Stimulation</b>	Keine	Grimassieren	Schreien
<b>Aktivität (Muskeltonus)</b>	Schlaff	Geringe Extremitätenflexion	Kräftig, aktive Bewegung
<b>Respiration (Atmung)</b>	Keine	Langsam, unregelmäßig	Regelmäßig, kräftig

**Tab. 2:** Apgar-Schema zur Beurteilung der postnatalen Adaptation [66].

Mithilfe des Apgar-Scores lässt sich abschätzen, welche weiterführenden Maßnahmen nach der Geburt durchzuführen sind. Der Apgar-Wert nach einer Minute beschreibt den Zustand des Neugeborenen unmittelbar nach Geburt und identifiziert die Neugeborenen, welche einer sofortigen Intervention wie beispielsweise einer Reanimation bedürfen. Die Werte nach 5 und 10 Minuten haben einen gewissen prognostischen Charakter für das Auftreten neonataler Morbidität und Mortalität nach Geburtskomplikationen [67].

Apgar-Werte zwischen 0 – 4 erfordern meist Reanimationsmaßnahmen, bei Werten zwischen 5 – 6 sind Interventionen wie Atemunterstützung und Stimulation nötig. Eine Beobachtung genügt bei Werten zwischen 7 – 8 und ab einem Apgar-Wert von 9 besteht meist kein Handlungsbedarf. Trotz eines guten Apgar-Wertes darf auf eine sorgfältige Beobachtung und Betreuung des Neugeborenen nicht verzichtet werden [67].

Bei der Verwendung des Apgar-Scores ist dessen geringe Spezifität zu beachten. Faktoren wie Frühgeburtlichkeit, Sedierung, Muskelerkrankungen oder zerebrale Malformationen führen zu niedrigen Apgar-Werten, ohne dass ein hypoxisches Ereignis stattgefunden hat [68,69].

Dem gegenüber steht seine hohe Sensitivität. Eine relevante Asphyxie wird in der Regel zu einem andauernd erniedrigten Apgar-Index führen. Zeigt sich nach 5 und 10 Minuten ein normaler Wert, sind bleibende Asphyxieschäden nicht wahrscheinlich [3,70].

Hiervon sind jedoch Neugeborene ausgenommen, die direkt nach Geburt reanimiert, intubiert und beatmet wurden. Trotz schwerer Hirnschädigungen erreichen diese nach einer erfolgreichen Reanimation oft 5- und 10-Minuten-Apgar-Werte von mindestens 5 Punkten [29].

Zur frühen Identifikation von Neugeborenen, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie tragen, hat die **klinisch-neurologische Untersuchung** einen hohen Stellenwert. Weltweit angewandt wird hierfür der Score nach Sarnat. Anhand klinischer Symptome und elektroenzephalographischer Befunde nimmt er eine Einteilung in milde (Sarnat I), moderate (Sarnat II) und schwere (Sarnat III) Enzephalopathie vor [71].

	Stage 1	Stage 2	Stage 3
<b>Bewusstseinszustand</b>	Gesteigert	Lethargisch oder Abgestumpft	Stuporös
<b>Neuromuskuläre Kontrolle</b>	Normal	Milde Hypotonie	Schlaff
<b>Saug-/Moro-Reflex</b>	Normal	Schwach	Fehlend
<b>Vestibulo-okular-/Tonischer Nackenreflex</b>	Normal	Stark	Fehlend
<b>Vegetative Funktionen</b>	Allgemein sympathisch	Allgemein parasympathisch	Beide Systeme reduziert
<b>Krampfanfälle</b>	Keine	(Multi-) Fokal	Dezerebriert
<b>Elektroenzephalogramm</b>	Normal	Low voltage	Isoelektrisch
<b>Dauer</b>	< 24 Stunden	2 – 14 Tage	Stunden bis Wochen

**Tab. 3:** Einteilung hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie, modifizierter Sarnat-Score [71,72].

Studien konnten nachweisen, dass der klinische Schweregrad der Enzephalopathie stark mit dem neurologischen Outcome zusammenhängt. So zogen Sarnat II und Sarnat III vermehrt neurologische Defizite und Todesfälle nach sich [73,74]. Shalak et al. zeigten auf, dass ein abnormer aEEG-Befund (amplitudenintegriertes Elektroenzephalogramm)  $5 \pm 4$  Stunden nach Geburt (bei Verdacht auf ein intrapartales Ereignis) spezifischer (89% gegenüber 78%) war, einen höheren positiv-prädiktiven Wert (73% gegenüber 58%) und eine ähnliche Sensitivität (79% gegenüber 78%) und negativen Vorhersagewert (90% gegenüber 91%) hatte im Vergleich zu einem abnormen klinischen Untersuchungsbefund. Die größte Spezifität (94%) und den höchsten positiven Vorhersagewert (85%) erbrachte die Kombination beider Methoden [75].

Zudem wird häufig der Thompson-Score zur Beurteilung der HIE eingesetzt. Bei diesem Test kann eine graduelle Einschätzung vorgenommen werden [76].

Symptome	Punkte			
	0	1	2	3
<b>Tonus</b>	Normal	Hyperton	Hypoton	Schlaff
<b>Bewusstseins- zustand</b>	Normal	Gesteigert, Starren	Lethargisch	Komatös
<b>Krämpfe</b>	Keine	Unregelmäßig, < 3x täglich	Regelmäßig, > 2x täglich	
<b>Körperhaltung</b>	Normal	Fäusteln, Kreisen	Distale Flexion	Dezerebration
<b>Moro-Reflex</b>	Normal	Partiell	Fehlend	
<b>Greifreflex</b>	Normal	Schwach	Fehlend	
<b>Saugreflex</b>	Normal	Schwach	Fehlend	
<b>Atmung</b>	Normal	Hyperventilation	Kurze Apnoe	Beatmung (IPPV)
<b>Fontanelle</b>	Normal	Leicht gespannt	Stark gespannt	

**Tab. 4:** Einteilung hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie nach Thompson [76].

Je höher der berechnete Punktwert ist, umso schwerer ist der Grad der Enzephalopathie.

Ein Problem aller klinischen Scores ist, dass die Gabe von Medikamenten (Sedativa, Analgetika, Antiepileptika) das Ergebnis massiv beeinflussen kann und dies teilweise in den Arbeiten zur Etablierung der Scores nicht berücksichtigt oder nicht explizit erwähnt wurde.

### Bildgebung

Ein hilfreiches Diagnosehilfsmittel stellen die bildgebenden Verfahren dar. Hiermit lassen sich Art und Zeitpunkt der Schädigung, die zur Enzephalopathie geführt haben, prüfen [77,78]. Dies ist von besonderer Relevanz, um zu unterscheiden, ob die Schädigung während des Geburtsvorganges oder bereits zuvor entstanden ist. Dies spielt auch aus forensischen Gesichtspunkten eine nicht unerhebliche Rolle [2].

Das Standardverfahren stellt die **konventionelle Schädelsonographie** dar. Beim Auftreten einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie kommt es in der Akutphase

in der 1. Woche zu einer Hirnsschwellung und einer Verengung der Ventrikel. Das Parenchym weist eine erhöhte Echogenität auf. Wenn auch schwer allgemein definierbar so ist die Abnahme der Abgrenzbarkeit von Hirnstrukturen Ausdruck des Hirnödems („verwaschene Strukturen“). In der 2. beziehungsweise 3. Woche klingt die Hirnsschwellung ab, die Ventrikel gelangen zu normaler Größe und eine erhöhte Echogenität kann sich nun auch im Thalamus und den Basalganglien zeigen. Es entstehen möglicherweise echoleere Zysten als Ausdruck von Nekrose und Abräumen des nekrotischen Gewebes. In der chronischen Phase, welche frühestens nach einem Monat beginnt, werden Anzeichen der Hirnatrophie sichtbar. Die Zysten vergrößern sich und finden Anschluß an das Ventrikelsystem. Dies führt zu einer unregelmäßigen Ventrikelerweiterung. Porencephalie und Hirnatrophie sind die Folge. Die Hirnatrophie führt zu Mikrocephalie. Dabei können die inneren und äußeren Liquorräume erweitert sein. Dies ist als Ausdruck eines Hydrozephalus *e vacuo* zu werten (Liquor nimmt den durch fehlendes Hirnwachstum bei vorhandenem Schädelwachstum entstehenden Raum ein).

Sind nun beispielsweise bereits in den ersten Lebenstagen Hohlraumbildungen im Schädelsonogramm zu sehen, ist von einer antepartal verursachenden Schädigung auszugehen [29,79,80].

Während die konventionelle Schädelsonographie durch ihre weit verbreitete Verfügbarkeit und unkomplizierte Durchführung von Vorteil ist, wird die Schwere der Schädigungen bei dieser Methode potentiell unterschätzt. Aus diesem Grund wird die Durchführung einer **Magnetresonanztomographie** empfohlen. Sie ermöglicht eine genauere Darstellung der Hirnschädigungen [81,82]. Jedoch hat auch diese Methode ihre Grenzen. So gibt es Berichte über Neugeborene mit einem unauffälligen Magnetresonanztomogramm, welche dennoch neurologische Folgeschäden entwickelten [36,83].

Die Bildgebung hat neben ihrer diagnostischen Funktion zudem entscheidenden prognostischen Charakter für die Langzeitfolgen von Neugeborenen mit neonataler Enzephalopathie. Läsionen in der Capsula interna, den Basalganglien oder dem Thalamus, welche innerhalb der ersten Lebenswochen mittels Magnetresonanztomographie detektiert wurden, zeigten eine Assoziation mit einem vermehrten Auftreten neurologischer Langzeitschäden und / oder eines frühzeitigen Todes [37,84-86]. Die Ausprägung der Hirnschädigung im Magnetresonanztomogramm präsentierten sich bei Neugeborenen, die mit therapeutischer Hypothermie behandelt wurden, in reduziertem Ausmaße. Der Vorhersagewert bezüglich der Langzeitfolgen blieb jedoch unbeeinflusst [87,88].

Spezielle neuere Untersuchungen wie die Magnetresonanztomographie sowie die diffusionsgewichtete Darstellung bringen zusätzliche Erkenntnisse. Mittels der **Magnetresonanztomographie** lässt sich durch Messung verschiedener Metabolite der zerebrale Stoffwechsel spezifischer Hirnregionen widerspiegeln. Bei einem schweren zerebralen Hirnschaden kommt es zum Absinken von N-Acetylaspartat (Marker für Neuronen) sowie zum Ansteigen des Laktatspiegels. Dies spricht für eine schlechte Prognose [77,89-91].

Mithilfe der **diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie** können die Diffusionsbewegungen der Wassermoleküle dargestellt werden. Bei einer Zellschädigung steigt im Rahmen der Ödembildung der intrazelluläre Wassergehalt an. Gleichzeitig ist die Diffusionsbewegung durch die Zellmembran limitiert. Dadurch entsteht ein charakteristisches Bild [77,92]. Mittels dieser Technik ist es möglich, eine Hirnschädigung früher darzustellen als mit konventioneller Magnetresonanztomographie [93-95].

In einer Studie wurde gezeigt, dass der Vorhersagewert dieser beiden bildgebenden Verfahren größer ist als der einer konventionellen Magnetresonanztomographie [96,97]. Auffälligkeiten in der Magnetresonanztomographie oder –Diffusions-Messung sind jedoch nicht zwingend mit bleibenden Schäden verbunden.

Die Durchführung einer **Computertomographie** des Schädels spielt eine untergeordnete Rolle.

Innerhalb der ersten 24 Stunden nach einem asphyktischen Ereignis kommt es zu einem typischen Befund in der **Dopplersonographie**. Der Gewebsazidose folgt eine paralytische Weitstellung der Widerstandsgefäße, was zur Erhöhung der diastolischen und systolischen Strömungsgeschwindigkeit führt [3]. Der Resistance Index (RI) ist erniedrigt. Dieser Parameter setzt die Differenz zwischen maximaler systolischer Geschwindigkeit und enddiastolischer Strömungsgeschwindigkeit, der sogenannten Pulsatilität, mit der maximalen Strömungsgeschwindigkeit in Relation [98]. Die Autoregulationsfunktion ist außer Kraft gesetzt. Bei Entwicklung eines Hirnödems steigt nun der intrazerebrale Druck an und führt zu einer reduzierten diastolischen Strömungsgeschwindigkeit bis hin zu einem retrograden Flussmuster. Der RI ist hier erhöht. Ein retrograder enddiastolischer Flow spricht für eine schlechte Prognose [3].

### **Elektroenzephalographische Techniken**

Ein sehr wichtiges diagnostisches und prognostisches Hilfsmittel stellen



elektroenzephalographische Untersuchungen dar.

Mithilfe der **Elektroenzephalographie** können episodisch oder permanent auftretende zerebrale Störungen registriert werden [99]. Besonders zur Detektion von Krampfanfällen spielt sie eine entscheidende Rolle, da diese häufig klinisch stumm sind und zudem abnorme Bewegungen kranker Neugeborener leicht missinterpretiert werden können [100,101].

Elektroenzephalographische Krampfanfälle haben einen hohen negativ-prädiktiven Wert, unabhängig davon ob sie sich auch klinisch manifestieren. Eine stark gestörte Grundaktivität in Form sehr niedriger Spannung, elektrozebraler Inaktivität oder Burst Suppression - Muster weist zudem auf ein hohes Risiko für einen frühzeitigen Tod oder neurologische Folgeschäden hin. Ein unauffälliges Elektroenzephalogramm spricht dagegen für eine günstige Prognose [99,102-104].

Zur Prognoseabschätzung dauerhafter Schäden ist die wiederholte Durchführung von EEG-Ableitungen nötig. Anfänglich schwer abnorme Befunde im Elektroenzephalogramm können sich nach einigen Stunden normalisieren und mit verbesserter Prognose korreliert sein [99,102,105,106]. Einzelaufnahmen sind nur bei sehr ausgeprägten Befunden prognostisch aussagekräftig [99].

Von Nachteil ist, dass die Durchführung und Interpretation der Standard-Elektroenzephalographie spezielles Fachwissen erfordert und in vielen Krankenhäusern nur eingeschränkt verfügbar ist - vor allen Dingen nachts und an den Wochenenden [107,108].

Die **amplituden-integrierte Elektroenzephalographie** ist eine alternative Methode, bei der mittels eines Funktionsmonitors (Cerebral function monitor, CFM) kontinuierlich die zerebrale Grundaktivität gemessen werden kann. Von Vorteil ist, dass diese Methode am Bett des Patienten und zu jeder Zeit durchgeführt werden kann. Es bedarf keines speziellen Fachwissens, sondern kann nach einer Einarbeitungsphase vom Personal ausgeführt und interpretiert werden [109-111].

Diese Technik korreliert sehr gut mit der Standard-Elektroenzephalographie [110,112,113].

Die Grundaktivität wird in folgende drei Kategorien unterschieden [107]:

1. Normale Amplitude: Amplitude  $> 5 \mu\text{V}$  bis  $> 10 \mu\text{V}$
2. Moderat abnorme Amplitude: Amplitude  $\leq 5 \mu\text{V}$  bis  $> 10 \mu\text{V}$
3. Supprimierte Amplitude: Amplitude  $< 5 \mu\text{V}$  bis  $< 10 \mu\text{V}$ , oft als „Burst Suppression“ – Muster

Jede der drei Kategorien kann von Krampfanfällen begleitet sein. Dies zeigt sich in einem plötzlichen Spannungsanstieg und einer gleichzeitigen Einengung des Aktivitätsbandes sowie einer nachfolgenden kurzen Suppression [107].

In einigen Studien konnte der positive Vorhersagewert des amplituden-integrierten Elektroenzephalogramms bezüglich einer neonatalen Enzephalopathie nachgewiesen werden [75,107,114,115]. Beispielsweise zeigten Al Nageeb et al, dass bei einem unauffälligen Befund mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einem normalen neurologischen Befund nach 18 – 24 Monaten zu rechnen ist, während ein moderat abnormes oder supprimiertes Elektroenzephalogramm häufig mit dem Tod oder neurologischen Defiziten einhergehen [107].

Zu beachten ist, dass die Einnahme von Antikonvulsiva zu einer vorübergehenden Suppression des elektrographischen Musters führen kann [108,110].

Außerdem deuten Studien darauf hin, dass frühe aEEG-Aufnahmen beim Einsatz einer Hypothermie-Behandlung ihren positiv prädiktiven Wert verlieren [116-118]. So wiesen Thoresen et al. nach, dass Patienten mit einem guten neurologischen Outcome eine normalisierte Grundaktivität nach 24 Stunden präsentierten, wenn sie nicht gekühlt wurden, während dies bei einer Hypothermie-Behandlung erst nach 48 Stunden der Fall war [118]. Hallberg et al. zeigten in einer Studie, dass ein schlechtes Outcome nach einem Jahr erst bei abnormen aEEG-Aufnahmen, die mindestens 24 Stunden nach Geburt andauerten, zu erwarten war [117].

Aufgrund von Studien, die keinen positiven prädiktiven Wert belegen konnten, wird ein auffälliger Befund im amplituden-integrierten Elektroenzephalogramm unmittelbar nach dem Asphyxieereignis als obligates Einschlusskriterium zum Einsatz einer therapeutischen Hypothermie kontrovers diskutiert [119,120].

Die frühe Ableitung **somatisch evozierter Potentiale** kann eine prognostische Vorhersage bezüglich kurzer Zeiträume abbilden. Eine Prognose hinsichtlich der Langzeitfolgen bleibt unklar [121-124].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass eine Eingrenzung der Prognose unmittelbar nach erfolgreicher Reanimation oder während der ersten Stunden danach sehr schwierig ist. Die Kombination einer Beobachtungszeit von einer Woche, klinischer Scores, MRT-Bildgebung und kontinuierlicher oder täglicher aEEG-Ableitung erlaubt jedoch eine gute Abschätzung der weiteren Entwicklung.

### 2.2.5. Pathophysiologie

Infolge einer schweren perinatalen Asphyxie kommt es auf pathophysiologischer Ebene zu einer Abfolge komplizierter biochemischer Prozesse, welche in einer zerebralen Schädigung resultieren. Dieser Vorgang kann in zwei Phasen unterteilt werden.

Während eines hypoxisch-ischämischen Ereignisses entsteht ein **primäres Energieversagen**. Durch den reduzierten Blutfluß und den Sauerstoffmangel kommt es zur sekundären Energiegewinnung mittels anaerober Glykolyse. Dies führt zu einem Abfall von hochenergetischen Phosphaten wie Phosphokreatin und Adenosintriphosphat (ATP) sowie zum Anstieg von Laktat. Sind die ATP-Reserven aufgebraucht, können die Ionengradienten von Natrium und Calcium über die Zellmembran nicht mehr aufrechterhalten werden. Es folgt die Depolarisation der Zelle, welche durch den Einstrom von Natrium- und Kalziumionen den Wassereinstrom in die Zelle triggert. Ein zytotoxisches Ödem ist die Folge. Die Depolarisation bedingt zusätzlich die Abgabe exzitatorischer Neurotransmitter und verhindert deren ATP-abhängige Wiederaufnahme in die Zelle. Hierbei spielt vor allen Dingen Glutamat eine wichtige Rolle. Extrazellulär exzessiv angestiegen aktiviert es neuronale NMDA-Rezeptoren, wodurch es wiederum zu einer intrazellulären Kalzium-Akkumulation kommt. Über die Aktivierung unterschiedlicher Schädigungsmechanismen kann dies den Zelltod herbeiführen. So werden über eine vermehrte Aktivierung von Lipasen in erhöhtem Maße freie Fettsäuren gebildet, welche mithilfe freier Sauerstoffradikale einer zellschädigenden Lipidperoxidation unterzogen werden. Zusätzlich werden vermehrt neurotoxischer Stickstoff und freie Sauerstoffradikale gebildet [4,125-131].

Nach dieser ersten Phase gibt es drei mögliche Folgezustände. Die Phase des primären Energieverlustes kann so gravierend sein, dass sie auf direktem Weg in einer permanenten Hirnschädigung (Neuronaler Zelltod) resultiert [130].

Es kann jedoch auch zu einer anschließenden **Erholungsphase** kommen, die zu einer Normalisierung der Perfusion und des Sauerstoffgehaltes führt. Durch die Wiederaufnahme der aeroben Energiegewinnung kommt es zum Anstieg von intrazellulärem pH-Wert und der Konzentration der hochenergetischen Phosphate. Bei erfolgreicher Normalisierung dieser Parameter kann eine Hirnschädigung ausbleiben [4,125,130]. Es zeigte sich, dass diese Erholungsphase ein mögliches therapeutisches Fenster darstellt. Gunn et al. wiesen nach, dass der Einsatz einer Therapie innerhalb dieser Latenzzeit vor Beginn des sekundären Energieversagens das Auftreten zerebraler Schädigungen reduziert. Aufgrund der veröffentlichten Daten von Gunn et al. führten die relevanten Hypothermie-Studien [16-18,20] die Kühlung innerhalb von 6 Stunden nach Geburt beziehungsweise Asphyxie durch [11,132-134].

Nach 6 - 48 Stunden besteht die Gefahr der Entwicklung eines **sekundären Energieversagens**. Die Mechanismen des fortschreitenden Zelltodes sind komplexer und weniger gut verstanden. Es kommt wiederum zum Absinken hochenergetischer Phosphate, wobei es hierbei nicht zu einem Abfall des intrazellulären pH-Wertes kommt. Mechanismen der ersten Schädigungsphase werden aufrechterhalten (Akkumulation exzitatorischer Neurotransmitter, Anstieg des intrazellulären Calciumspiegels, Bildung von Stickstoff und freien Sauerstoffradikalen). Faktoren wie die Akkumulation von Eisen und Entzündungsmediatoren sowie die Entwicklung einer Mitochondrien-Dysfunktion tragen zusätzlich zur fortschreitenden Hirnschädigung bei [4,125-131]. Diese Schädigungsphase kann sich über mehrere Tage entwickeln [128,135]. Das Ausmaß des sekundären Energieversagens korreliert sehr stark mit einem schlechten Outcome wie dem vermehrten Auftreten neurologischer Folgeschäden und Todesfällen [136,137].

### **2.3 Therapieansätze zur Neuroprotektion bei hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie**

Neugeborene mit moderat oder schwer abnormer hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie sollten intensivmedizinisch betreut werden. Aufgrund der möglichen Beteiligung aller Organsysteme und deren potentiellen Folgen ist eine sorgfältige und vorausschauende Betreuung betroffener Neugeborener nötig [138].

Zu **allgemein supportiv intensivmedizinischen Maßnahmen** gehört die Gewährleistung einer adäquaten Ventilation und Perfusion. Vanucci et al. entdeckten in Tierstudien, dass bei Normo- beziehungsweise leichter Hyperkapnie nach einem hypoxisch-ischämischen Ereignis weniger Hirnschäden auftraten als bei Hypo- oder Hyperkapnie [139-142]. Erhöhte zerebrale Schädigungen zeigten sich zudem unter hypoxischen sowie hyperoxischen Bedingungen [80,143,144]. Daher wird die sorgfältige Überwachung der Blutgase und deren Haltung in normalen Bereichen angeraten [138].

Die bei neonataler Enzephalopathie häufig auftretende arterielle Hypotension (bedingt durch Kontraktilitätsminderung des Herzmuskels, Hypovolämie durch generalisierten Endothelschaden und pathologische Vasodilatation) ist mithilfe von Volumengabe und / oder Katecholaminen auszugleichen. Eine Hypertension sollte aufgrund der Gefahr zerebraler Blutungen vermieden werden. Um diese Schwankungen frühzeitig zu detektieren, sollte der Blutdruck kontinuierlich überwacht werden [138].

Zusätzlich ist ein normaler metabolischer Status sicherzustellen. Auf folgendes ist zu achten: ausreichende Flüssigkeits- und Natriumzufuhr, adäquate Nährstoffgabe, Ausgleich einer Azidose, normale Spiegel von Kalzium, Magnesium und Glukose. Es wird daher empfohlen, häufige Kontrollen der Elektrolyte, der Blutglucose, des Körpergewichtes, der Urinausscheidung sowie der Flüssigkeitsbilanz durchzuführen [138].

Es wird in aktuell praktizierten Modellen davon ausgegangen, dass Krampfanfälle, die im Rahmen der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie auftreten, die zerebrale Schädigung verschlimmern („Excitotoxizität“) [145,146]. Aus diesem Grund wird eine Behandlung von Krampfanfällen mit Antikonvulsiva empfohlen [138,147]. Zu beachten ist, dass es unter dieser Therapie zu einer elektroklinischen Dissoziation kommen kann. Das heißt, dass die Krampfanfälle elektrographisch noch nachweisbar sind, während sie sich klinisch schon nicht mehr präsentieren. Dies birgt das Risiko einer falschen Interpretation [148].

Eine prophylaktische Gabe von Antikonvulsiva wird kontrovers diskutiert. Da ein verbessertes neurologisches Outcome nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte und diese Medikamente potentielle Nebenwirkungen haben, kann eine präventive Gabe nicht generell empfohlen werden [149-152].

Die derzeit einzig verfügbare neuroprotektive Therapie in der Behandlung der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie stellt die **therapeutische Hypothermie** dar.

Die Hypothermie wird definiert als eine Körpertemperatur unter 35 °C.

Am häufigsten wird sie in folgende Formen unterteilt:

- Milde Hypothermie: 32 – 35 °C
- Moderate Hypothermie: 28 – 32 °C
- Tiefe Hypothermie: < 28 °C [153-155].

Der neuroprotektive Effekt der Hypothermie während einer zerebralen Ischämie ist seit langer Zeit bekannt. Erfahrungen mit Patienten nach Beinaheertrinken in sehr kalten Gewässern oder nach Lawinenunglücken sowie das Operieren im hypothermen Kreislaufstillstand mithilfe oder ohne Herz-Lungen-Maschine verdeutlichten dies eindrücklich [156-160]. Durch eine Vielzahl von Studien konnte nachgewiesen werden, dass therapeutische Hypothermie auch nach dem primär schädigenden Ereignis protektiv sein kann [15-22,161]. Das Verständnis des zugrundeliegenden Pathomechanismus ist hierbei von entscheidender Bedeutung. Bedeutsam ist der Beginn der Therapie während des therapeutischen Fensters, sprich unmittelbar nach dem schädigenden Ereignis und **vor Beginn der sekundären Schädigungsphase** [132]. In dieser Phase kann die therapeutische Hypothermie auf verschiedenen Ebenen

in den Pathomechanismus der zerebralen Schädigung einwirken. Sie reduziert die Abgabe exzitatorischer Neurotransmitter, wodurch der intrazelluläre Calcium-Anstieg beschränkt wird und limitiert die Stickstoffproduktion [162-164]. Es werden weniger freie Radikale gebildet und dadurch die Zellen vor oxidativen Schäden geschützt [163,165]. Der zerebrale Metabolismus von Glukose und Sauerstoff wird gesenkt. Gleichzeitig kommt es zu einem verminderten Energieverbrauch, sodass weniger hochenergetische Phosphate abgebaut werden [166]. Weniger Laktat wird gebildet [167]. Es kommt zu einer Hemmung von Apoptose [168-170], Gerinnungs- [171,172] sowie inflammatorischer Kaskade [173]. Die Schädigung der Blut-Hirn-Schranke tritt in geringerem Maße auf, wodurch weniger zytotoxische Ödeme auftreten [174-176]. Im Endergebnis resultieren diese Auswirkungen therapeutischer Hypothermie in einer Abschwächung der sekundären Schädigungsphase [13].

In neonatologischen Studien konnte gezeigt werden, dass mittels Ganzkörper- oder selektiver Kopfkühlung das Ausmaß zerebraler Folgeschäden nach einer Neugeborenen-Asphyxie verringert werden kann [15-19,21,22,161,177]. Trotz der Heterogenität der Studien empfiehlt die American Heart Association in Ihren Richtlinien von 2010, Neugeborene mit sich entwickelnder moderater oder schwerer Enzephalopathie bei einem Gestationsalter von mindestens 36 Schwangerschaftswochen einer Kühlungsbehandlung zu unterziehen. Die Kühlung sollte innerhalb von 6 Stunden nach dem asphyktischen Ereignis begonnen werden, über einen Zeitraum von 72 Stunden andauern und von einer langsamen Wiedererwärmungsphase gefolgt sein. Es wird geraten, die Kühlungstherapie nach klar definierten Protokollen (orientiert an gängigen Studien) in einer intensivmedizinischen Abteilung durchzuführen, die die Möglichkeit einer multidisziplinären Behandlung und eines langfristigen Follow-ups bietet (Evidenzklasse IIa, Empfehlungsgrad A) [23]. Dies bedeutet, dass Neugeborene mit dem Verdacht auf ein hypoxisch-ischämisches Ereignis nach Sicherung ausreichender Herzkreislauffunktionen umgehend in eine Klinik überwiesen werden sollten, die eine Kühlungsbehandlung durchführen kann. Es wird zum Teil empfohlen, bereits beim Transport mit einer passiven Kühlung (Unterlassen des Einsatzes von wärmespendenden Geräten) zu beginnen [138].

Obwohl die therapeutische Hypothermie sehr gute Ergebnisse erzielt, sterben trotz Hypothermiebehandlung noch viele Patienten oder überleben mit schweren Behinderungen. Eine zerebrale Hirnschädigung kann durch sie nicht vollständig verhindert oder behoben werden. Aus diesem Grund besteht Bedarf an adjuvanten neuroprotektiven Therapien. Das bessere Verständnis des Pathomechanismus der hypoxisch-ischämischen Schädigung führte zur Untersuchung **potentiell**

**neuroprotektiver Substanzen.** Während die therapeutische Hypothermie in mehrere Teilschritte der sekundären Zellschädigung eingreifen kann, scheinen diese jedoch nur ein oder zwei Stufen der Schädigungskaskade zu beeinflussen [138,178].

Die Gabe von **Glutamat-Rezeptor-Antagonisten** wie MK-801 wies eine Abnahme der Hirnschädigung nach hypoxisch-ischämischem Ereignis bei fetalen Schafen nach [179]. Aufgrund seiner toxischen Nebenwirkungen kann MK-801 jedoch klinisch nicht genutzt werden [180].

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Gabe von **Magnesiumsulfat** bei erwarteter Frühgeburt zwischen der 24. und 31. Schwangerschaftswoche die Häufigkeit von Zerebralpareesen senken konnte [181]. Ein neuroprotektiver Effekt bei Einsatz von Magnesiumsulfat nach einem hypoxisch-ischämischen Ereignis konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden [182-185].

**Xenon**, ein gasförmiger NMDA-Antagonist, entfaltet seine neuroprotektive Wirkung über die Hemmung von AMPA-, Glutamat- und Kainat-Rezeptoren. Die Verwendung dieser Substanz in Kombination mit therapeutischer Hypothermie zeigte im Tiermodell einen zusätzlichen protektiven Effekt [186-188].

Durch die Hemmung des Calcium-Einstroms in neuronale Zellen scheinen **Kalzium-Kanal-Blocker** eine vielversprechende Therapieoption zu sein. Die Gabe von Nimodipin und Flunarizin kurz nach einer permanenten oder vorübergehenden fokalen Ischämie zeigte in experimentellen Studien ein reduziertes Ausmaß des Infarktes [189]. Die Ergebnisse klinischer Studien waren hingegen weniger erfolgversprechend [190,191]. Levene et al. warnte vor dem Einsatz von Kalzium-Kanal-Blockern aufgrund des Auftretens gefährlicher hämodynamischer Nebenwirkungen beim Einsatz von Nicardipin [192].

Ebenfalls kontrovers diskutiert wird der Einsatz von **Stickstoff-Inhibitoren**. Während in einigen Studien durch die verminderte Produktion des freien Radikals eine geringere zerebrale Schädigung nachgewiesen wurde, konnte dieser positive Effekt in anderen Studien nicht bestätigt werden [193-196].

Ein weiterer Therapieansatz sind **anti-inflammatorisch** und **anti-apoptotisch** wirkende Substanzen. Potentiell neuroprotektiv sind beispielsweise Inhibitoren von IL-1-Rezeptor, TNF- $\alpha$ -Rezeptor, PAF, NF- $\kappa$ B und Caspasen [197-200].

Aufgrund ihres signifikanten schädigenden Einflusses wird die Bedeutung der Reduktion freier Radikale untersucht. Es zeigte sich, dass **Inhibitoren freier Radikale** einen potentiellen Nutzen haben. Untersuchungen folgender Substanzen bestätigten dies: Eisenchelator Deferoxamin, Cyclooxygenase-Hemmer Indomethacin und Xanthin-Oxidase-Hemmer Allopurinol [201-205]. Aufgrund kardiovaskulärer Nebenwirkungen wird die Einsatzmöglichkeit von Deferoxamin kritisch betrachtet [206]. **Radikalfänger**

wie N-Acetyl-Cystein und **Antioxidantien** wie Melatonin, Superoxid-Dismutase oder Katalase zeigten ebenfalls neuroprotektives Potential [207-209].

Für die Regeneration von geschädigtem Nervengewebe nach Ischämie sind **Wachstumsfaktoren** notwendig. Einige dieser Faktoren konnten isoliert werden und zeigten innerhalb von Studien einen positiven Effekt [210,211].

Erfolgversprechend scheint zudem der Einsatz von **Erythropoietin** zu sein. In klinischen Studien konnte ein verbessertes neurologisches Resultat nach 18 Monaten nachgewiesen werden. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten nicht auf [212,213].

Im Rahmen der Behandlung asphyktischer Neugeborener kommen zur Schmerzlinderung und Sedierung häufig **Opiode** zum Einsatz. Mehrere Studien konnten des Weiteren deren neuroprotektiven Effekt zeigen [214-216].

Bevor ein Einsatz dieser potentiell neuroprotektiven Substanzen oder die Kombination verschiedener Therapien empfohlen werden kann, bedarf es weiterführender experimenteller wie klinischer Untersuchungen. In einigen tierexperimentellen Studien zeigte sich, dass die Kombination neuroprotektiver Therapien synergistische Wirkung erzielten [187,188,207,217-219]. Es wurde gezeigt, dass das Auftreten des sekundären Energieversagens durch die therapeutische Hypothermie hinausgezögert werden kann. Hierdurch kann das Fenster für adjuvante Therapieinterventionen möglicherweise vergrößert werden [220]. Andersherum betrachtet, bietet der Einsatz neuroprotektiver Substanzen auch die Möglichkeit, das Zeitfenster für den Einsatz der therapeutischen Hypothermie zu erweitern. Dies ist vor allen Dingen relevant, wenn das asphyktische Kind außerhalb einer Klinik geboren wird, die eine Hypothermiebehandlung anbietet und nicht innerhalb von 6 Stunden verlegt werden kann [178].

## 2.4 Historischer Rückblick

Ein möglicher Nutzen therapeutischer Hypothermie-Behandlung ist seit langer Zeit bekannt.

Schon früh deuteten Fallberichte von Patienten, die nach Beinaheertrinken in eiskalten Gewässern oder Lawinenunglücken mit stundenlangem Herzkreislaufstillstand erfolgreich reanimiert werden konnten, darauf hin [156,159,160].

Mit dem technischen Fortschritt in den 1950er Jahren wurde das Operieren im hypothermen Herzstillstand etabliert [158]. Wurden zu Beginn verschiedene Kühlungsstufen vielseitig eingesetzt, findet in der heutigen Zeit vor allem der tiefe (20 -



25°C) oder profunde (18-20°C) hypotherme Herzstillstand Verwendung [221]. Eingesetzt wird dieser vor allen Dingen bei großen Aorten- und Aortenbogenaneurysmen, Endarteriektomie der Lungenarterien und komplexen Eingriffen im Kindesalter [222].

Die Ergebnisse der 2002 veröffentlichten Hypothermia-after-Cardiac-Arrest(HACA)-Studie sowie einer Studie von Bernard et al. wiesen nach, dass eine Kühlungsbehandlung bei Erwachsenen neurologische Folgeschäden und die Todesrate nach einem Herzkreislaufstillstand stark reduziert [223,224]. Auf diesen Ergebnissen basierte folgende Empfehlung des International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR): In der Erwachsenenmedizin wird empfohlen, bewusstlose Patienten mit spontaner Kreislaufzirkulation nach einem Herzstillstand, welcher außerklinisch stattfand, für 12 bis 24 Stunden auf eine Temperatur von 32 – 34°C zu kühlen, wenn als initialer Rhythmus Kammerflimmern oder eine pulslose ventrikuläre Tachykardie herrschte. Ein Einsatz bei komatösen Patienten mit einem innerklinischen Herzstillstand oder anderen Rhythmusstörungen sowie bei nach Reanimation komatös bleibenden pädiatrischen Patienten ist in Erwägung zu ziehen [225,226].

Daneben wird eine Anwendung bei Schädelhirntrauma diskutiert. Während die Meta-Analyse von McIntyre et al. ein reduziertes Auftreten von neurologischen Folgeschäden oder Todesfällen aufzeigten [227], kamen Henderson et al. in ihrer Meta-Analyse zu der Erkenntnis, dass die Mortalitätsrate nicht reduziert ist [228]. Hutchison et al. wiesen sogar auf eine möglicherweise erhöhte Mortalitätsrate bei kindlichem Schädelhirntrauma auf [229]. Aufgrund der Kontroversität der Studien und ihrer Heterogenität empfiehlt die Brain Trauma Foundation derzeit keinen routinemäßigen Einsatz der therapeutischen Hypothermie bei Schädelhirntraumata und fordert den Einsatz weiterer klinischer Studien [230].

Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass induzierte Hypothermie in der Therapie eines akuten ischämischen Schlaganfalls effektiv sein könnte [231,232]. Aufgrund der insuffizienten Datenlage besteht derzeit jedoch keine Empfehlung außerhalb klinischer Studien [233].

Der Einsatz der therapeutischen Hypothermie bei Neugeborenen-Asphyxie wird ebenfalls seit langer Zeit diskutiert. Bereits in den 1950er Jahren zeigten Westin et al. den neuroprotektiven Effekt der Kühlungsbehandlung im Rahmen einer perinatalen Asphyxie auf [14]. Aufgrund von Studien, die Risiken der Hypothermie für Neugeborene

beschrieben [234,235], folgten erst Jahrzehnte später erste Pilotstudien. Diese belegten, dass selektive oder systemische Hypothermie eine effektive Methode zur Neuroprotektion darstellt [11-13], technisch durchführbar ist [177,236] und ohne schwerwiegende Nebenwirkungen verläuft [177,236-238].

2005 folgten die Veröffentlichungen erster randomisierter Studien. Eicher et al. führten die Kühlung für 48 Stunden durch, indem sie für 2 Stunden Eisbeutel auf Kopf und Körper platzierten und die Patienten anschließend auf Kühldecken legten. Die rektale Zieltemperatur lag bei  $33 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  [16,17]. Gluckmann et al. kühlten 72 Stunden lang den Kopf mittels eines initial  $8 - 12^{\circ}\text{C}$  kalten Kühlhelms, dem sogenannten „Cool Cap“, sowie den Körper mithilfe eines servo-kontrollierten Wärmestrahlers, sodass die rektale Zieltemperatur  $34 - 35^{\circ}\text{C}$  betrug [18]. Shankaran et al. führten eine Ganzkörperkühlung mit ösophagealer Zieltemperatur von  $33,5^{\circ}\text{C}$  durch, indem sie die Neugeborenen für 72 Stunden auf Kühldecken legten [20]. Eine signifikante Reduzierung von Mortalität und der Inzidenz schwerer Behinderungen zeigte sich bei Shankaran und Eicher et al. Bei Gluckmann et al. ließ sich dies nur für milde bis moderate Schweregrade bestätigen. Zudem zeigten diese Studien, dass es zu keinem erhöhten Auftreten schwerer Nebenwirkungen kam [16-18,20].

Studie	Kühlungsmethode	Kühlungsdauer	Temperatur	Outcome
<b>Eicher et al.</b>	2h Eisbeutel auf Kopf und Körper, anschließend Kühldecken	48h	Rektal 33 ± 0,5°C	Signifikante Reduktion von Mortalität und Inzidenz schwerer Behinderungen
<b>Shankaran et al.</b>	Ganzkörperkühlung mittels Kühldecken	72h	Ösophageal 33,5°C	Signifikante Reduktion von Mortalität und Inzidenz schwerer Behinderungen
<b>Gluckmann et al.</b>	Kühlhelm und servo-kontrollierter Wärmestrahler	72h	Rektal 34 – 35°C	Benefit nur für milde und moderate Schweregrade

**Tab. 5:** Vergleich von Kühlungscharakteristika und Outcome der ersten randomisierten Studien [16-18,20].

Die American Heart Association empfiehlt seit 2010 die Durchführung der Kühlungsbehandlung bei Neugeborenen mit sich entwickelnder moderater oder schwerer Enzephalopathie ab einem Gestationsalter von 36 Schwangerschaftswochen (Evidenzklasse IIa, Empfehlungsgrad A) [23].

Die Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (D, A, CH) empfiehlt in der 2013 veröffentlichten S2k-Leitlinie, sich bezüglich der Behandlungsmodalitäten im Rahmen einer therapeutischen Hypothermie an den Protokollen der großen publizierten Studien zu orientieren [239].

## 2.5 Zielsetzung

Ziel dieser retrospektiven Untersuchung ist die Analyse von Daten asphyktischer Patienten, die der Dr. von Haunerschen Kinderklinik von Mai 2006 – Mai 2010 zuverlegt und bei Erfüllung der Einschlusskriterien einer therapeutischen Hypothermie

unterzogen worden sind. Untersuchungsgegenstand ist vor allen Dingen die praktische Durchführung der Ganzkörperkühlung mittels einer Kühlmatte sowie der Verlauf unter Kühlung.

Zudem werden die gekühlten Neugeborenen mit der Gruppe derer verglichen, welche im genannten Zeitraum aufgrund des Nicht-Erfüllens der Einschlusskriterien oder Vorliegens von Kontraindikationen nicht gekühlt worden sind.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Retrospektiv analysiert wurden die Daten von 69 asphyktischen Neugeborenen, die dem Dr. von Haunerschen Kinderspital der LMU München im Zeitraum von Mai 2006 (Zeitpunkt der Einführung der Ganzkörperkühlung als Standardtherapie außerhalb von Studien) bis einschließlich Mai 2010 zuverlegt worden sind. Eingeschlossen wurden alle asphyktischen Neugeborenen, die unmittelbar nach Geburt zur Abklärung einer möglichen Hypothermie-Behandlung überwiesen worden sind.

#### **3.2 Klinisches Vorgehen**

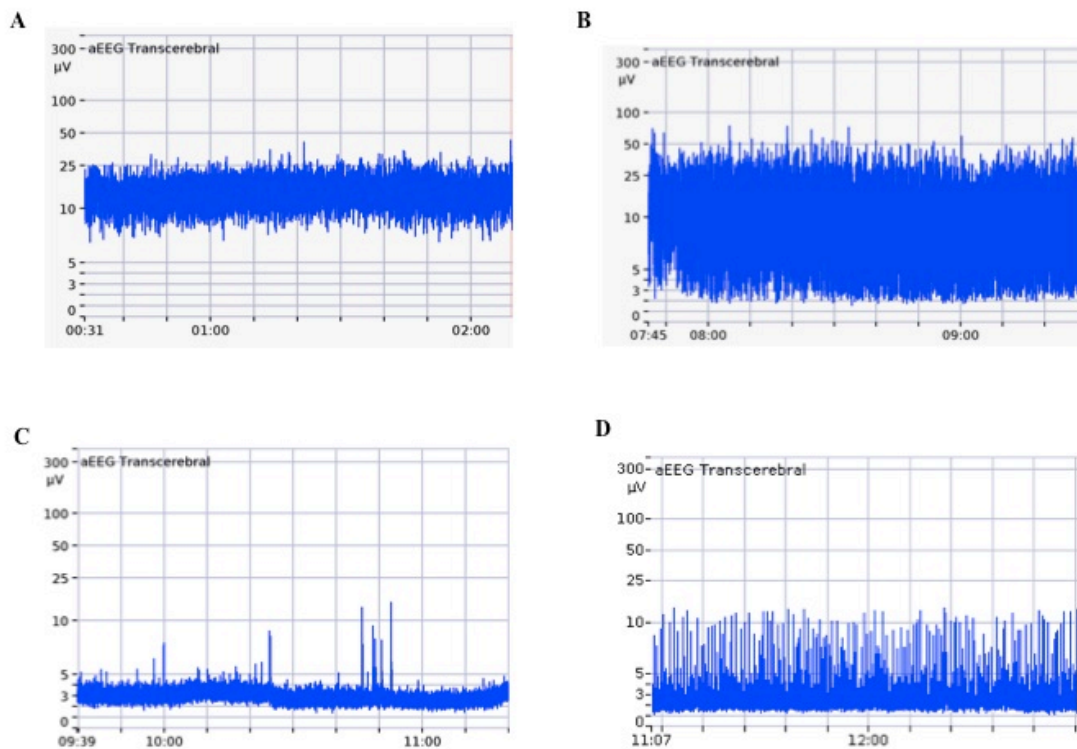
##### **3.2.1. Auswahlkriterien**

Die zuverlegten Neugeborenen wurden einer Eingangsuntersuchung unterzogen, um die für eine Hypothermiebehandlung geeigneten Patienten zu detektieren.

Eingeschlossen wurden Neugeborene, die neben einem zeitlich zuzuordnenden Asphyxie-Ereignis, **alle** der folgenden Einschlusskriterien aufwiesen:

1. Mindestreife von 35 vollendeten Gestationswochen
2. Therapiebeginn innerhalb von 6 Stunden möglich
3. Vorliegen von klinischen Kriterien einer HIE nach Sarnat und Sarnat [71], jedoch ohne klinische Klassifizierung des Schweregrades
4. Moderat oder schwer enzephalopathisches amplitudenintegriertes EEG (aEEG)

Allein aufgrund des aEEGs wurde ein Schweregrad „moderat“ oder „schwer“ ermittelt. Die Art der aEEG-Veränderungen bei Ankunft korreliert mit der Prognose. Bei einem unauffälligen aEEG ist mit großer Wahrscheinlichkeit mit einem normalen neurologischen Befund nach 18-24 Monaten zu rechnen, während ein moderat abnormes oder supprimiertes aEEG häufiger mit neurologischen Defiziten oder dem Tod einhergeht [107].



**Abb. 1:** Beurteilung des amplitudenintegrierten Elektroenzephalogramms (aEEG) nach Neugeborenen-Asphyxie: Es wurde ein Dreikanal-aEEG-Gerät mit elektronischer Aufzeichnung verwendet (Brainz BRM2, GE Healthcare). Das Signal wird kontinuierlich amplitudenintegriert wiedergegeben. **A** normales aEEG: Amplitude  $> 5 \mu\text{V}$  bis  $> 10 \mu\text{V}$  **B** Moderat abnormes aEEG: Amplitude  $\leq 5 \mu\text{V}$  bis  $> 10 \mu\text{V}$  **C, D** Supprimiertes aEEG (schwere Enzephalopathie): Amplitude  $< 5 \mu\text{V}$  bis  $< 10 \mu\text{V}$ , oft als „suppression burst“ - Muster **D** Jede der drei Kategorien kann von Krampfanfällen begleitet sein, die das Muster typisch verändern.

Nabelarterien-pH-Wert sowie Basendefizit (BE) waren keine obligaten Einschlusskriterien.

Ausgeschlossen wurden Neugeborene, bei denen

1. akuter Behandlungsbedarf wegen einer Komplikation oder angeborener Erkrankungen / Fehlbildungen bestand,
2. ein stabiler Kreislauf nicht zu etablieren war oder
3. deren Geburtsgewicht weniger als 1800 Gramm betrug.

### **3.2.2. Durchführung der therapeutischen Hypothermie**

#### **Kühlung**

Bei Erfüllung der Kriterien wurde unmittelbar mit der Hypothermiebehandlung begonnen. Die Neugeborenen wurden unbedeckt – mit Ausnahme einer Windel – auf eine mit einem Baumwolltuch bedeckte auf 33°C temperierte Kühlmatte (HICO-Polyurethan; HICO-Variotherm 550, HIRTZ & Co., Köln) gelegt. Diese Kühlmatte kann durch eine zirkulierende Flüssigkeit temperiert werden (15-39°C). Bestand aufgrund eines sich schließenden Zeitfensters die Notwendigkeit, schneller die Zieltemperatur zu erreichen, so wurde mit niedrigeren Temperaturen der Matte heruntergekühlt (min. 15°C). Es wurde keine zusätzliche Wärme von außen zugeführt. Die rektale Zieltemperatur lag bei 33,5°C (Toleranzbereich 33-34°C), wobei diese im Idealfall innerhalb von 60 Minuten erreicht und für 72 Stunden aufrechterhalten werden sollte. Die übrige intensivmedizinische Versorgung wich nicht vom üblichem Vorgehen ab.

#### **Monitoring**

Während der gesamten Hypothermiedauer wurden stündlich Rektal-, Kühlflüssigkeits- und Hauttemperatur (am Rücken zwischen den Schulterblättern) dokumentiert, zudem Herzfrequenz und Blutdruck. Kontinuierlich erfolgte eine elektrokardiographische und -enzephalographische Überwachung. Die Kontrolle von Glukose, harnpflichtigen Substanzen (Harnstoff, Kreatinin), Elektrolyten sowie Entzündungs- und Gerinnungsparametern wurde ebenfalls fortlaufend durchgeführt. Hypoxisch bedingte Organschäden wurden mittels Ultraschall beziehungsweise Doppler von Gehirn und Nieren, Messung der Leberenzyme und Echokardiographie erfasst. Krampfanfälle wurden klinisch wie elektrophysiologisch diagnostiziert und mit Antikonvulsiva behandelt.

#### **Phase der Wiedererwärmung**

Die anschließende Wiedererwärmung erfolgte langsam. Eine Temperaturerhöhung um ungefähr 0,3-0,5°C pro Stunde bis zum Erreichen von 36,8°C wurde angestrebt, um die Gefahr kardiovaskulärer Instabilität und zerebraler Nebenwirkungen möglichst gering zu halten.

### **3.2.3. Vorzeitiger Abbruch der therapeutischen Hypothermie**

Bei Auftreten lebensbedrohlicher Symptome wurde die therapeutische Hypothermiebehandlung vorzeitig abgebrochen und das Neugeborene langsam auf

Normaltemperatur erwärmt. Eine Verbesserung bzw. Normalisierung der aEEG-Befunde stellte keine Indikation zum Therapieabbruch dar.

### **3.3 Methode der retrospektiven Datenanalyse**

Mithilfe der Suchfunktion der elektronischen Datenbank (Arztbriefarchiv) des Dr. von Haunerschen Kinderspitals konnten die im entsprechenden Zeitraum zuverlegten asphyktischen Neugeborenen bestimmt werden. Als Stichworte wurden „Asphyxie“, „asphyktisch“, „therapeutische Hypothermie“ sowie „Hypothermiebehandlung“ verwendet. Zudem wurde das Aufnahmebuch manuell nach der Aufnahmediagnose „Asphyxie“ durchsucht.

Über das Archiv konnten die Patientenakten angefordert werden. Fehlende Daten ließen sich über die interne Datenbank detektieren. Die Datenerhebung erfolgte nach Durchsicht der stationären Verlaufsdocuments einschließlich der Labor- und Bildbefunde sowie der abschließenden Arztbriefe.

### **3.4 Parameter der Datenanalyse**

Das Patientengut wurde in zwei Gruppen unterteilt:

Gruppe 1: Hypothermiegruppe

Gruppe 2: Nicht-Kühlungsgruppe (Alle Patienten, die aufgrund des Nicht-Erfüllens der unter 3.2.1 genannten Einschlusskriterien oder bei Vorliegen von Kontraindikationen nicht gekühlt worden sind.)

Für einige Parameter wurde Gruppe 1 in zwei Subgruppen unterteilt:

Gruppe 1a: Therapeutische Hypothermie für 72 Stunden durchgeführt

Gruppe 1b: Therapeutische Hypothermie vorzeitig abgebrochen

Tabelle 6 veranschaulicht die mütterlichen Details und Schwangerschaftscharakteristika. Beim Alter wurde zudem betrachtet, wie häufig die für eine Schwangerschaft stärker risikobehafteten Altersgrenzen von  $< 18$  Jahre beziehungsweise  $\geq 35$  Jahre vorkamen. Aufgrund der besonderen Bedeutung einer Infektion mit B-Streptokokken in der Schwangerschaft wurde dies zusätzlich untersucht.



Parameter
Alter
Gravida
Para
Chronische Erkrankung <ul style="list-style-type: none"> <li>Arterieller Hypertonus</li> <li>Hyperthyreose</li> <li>Hypothyreose</li> <li>Diabetes</li> <li>Adipositas</li> <li>Psychische Erkrankung</li> </ul>
Akute Infektion perinatal
Akute Infektionszeichen perinatal <ul style="list-style-type: none"> <li>Fieber</li> <li>Antibiotikagabe</li> </ul>
Erhöhtes Schwangerschaftsrisiko <ul style="list-style-type: none"> <li>Z.n. Sectio caesarea / Vakuumextraktion</li> <li>Z.n. Amniozentese</li> <li>Z.n. gynäkologischer Operation</li> <li>Z.n. Verlust einer Schwangerschaft (Abbruch, Abort, Extrauterin gravidität)</li> <li>Z.n. Zervixinsuffizienz</li> <li>Z.n. Frühgeburt</li> <li>Mütterlicher Nikotinkonsum perinatal</li> <li>Zwillingsgeburt</li> </ul>
Fetale Schwangerschaftskomplikationen <ul style="list-style-type: none"> <li>Pathologisches Kardiotokogramm</li> <li>Polyhydramnion</li> <li>Oligohydramnion</li> <li>Anhydramnie</li> <li>Amnioninfektionssyndrom</li> <li>Supraventrikuläre Extrasystolen</li> </ul>
Maternale Schwangerschaftskomplikationen <ul style="list-style-type: none"> <li>Zervixinsuffizienz</li> <li>Plazenta praevia</li> <li>Insertio velamentosa</li> <li>Vorzeitige Plazentalösung</li> <li>Gestationsdiabetes ohne / mit Verdacht auf diabetische Fetopathie</li> <li>Präeklampsie</li> <li>HELLP-Syndrom</li> </ul>

**Tab. 6:** Mütterliche Daten und Schwangerschaftscharakteristika

In Tabelle 7 sind die gesammelten Geburtscharakteristika aufgelistet. Bei der Prüfung des Geburtsortes wurde zwischen Klinik- und Hausgeburt sowie Geburt vor Erreichen einer Klinik unterschieden. Der Geburtsmodus betrachtet das Vorkommen von vaginaler Entbindung, Vakuumextraktion, elektiver sowie Notfall-Section caesarea. Bei der Analyse des Asphyxie-Ereignisses wurde darauf geachtet, ob dieses unmittelbar perinatal oder nach einer normalen Anpassungsphase auftrat.

Parameter
Geburtsort
Geburtsmodus
Geburtskomplikationen
Lageanomalien
Schulterdystokie
Nabelschnurumschlingung
Nabelschnurvorfal
Nabelschnurknoten
Uterusruptur
Fruchtwasserembolie
Fetomaternale Transfusion
Maternale Blutungen
Kindlicher Blutverlust
Geburtsstillstand
Mekoniumaspiration
Asphyxie-Ereignis

**Tab. 7:** Geburtscharakteristika

Tabelle 8 zeigt die neonatalen Charakteristika bei Geburt und Aufnahme auf.

Bei der Studie des Gestationsalters wurde zusätzlich das Vorkommen von Frühgeburtlichkeit (< 37. Schwangerschaftswoche), Terminüberschreitung (40+0 – 42+0 Schwangerschaftswochen) oder echter Übertragung (≥ 42. Schwangerschaftswoche) untersucht. Bei den Geburtsmaßen wurde das Geburtsgewicht, der Kopfumfang sowie die Körperlänge erfasst. Außerdem wurden regelwidrige Geburtsgrößen wie Makrosomie (Körpergewicht > 90. Perzentile) und Small-for-gestational-age (SGA) (Körpergewicht oder Körperlänge < 3. Perzentile) festgehalten. Die Analyse des Apgars beinhaltete den Wert nach 5 und 10 Minuten. Die Betrachtung des Säure-Basen-Haushaltes umfasste den Nabelarterien-pH und das Basendefizit bei Geburt sowie die schlechtesten Werte von pH, pCO<sub>2</sub> und BE in den ersten Lebensstunden, wobei in der Hypothermiegruppe nur die Werte vor therapeutischer Hypothermie beachtet wurden. Die Auswertung verzichtete aufgrund

der ungenauen Datenangabe auf eine Unterscheidung zwischen arteriell, venös oder kapillär abgenommenen Werten.

Die Überprüfung der Vitalparameter beinhaltete Herzfrequenz, Blutdruck und Rektaltemperatur. Der Blutdruck wurde am linken oder rechten Bein gemessen.

Bei der Untersuchung des neurologischen Status wurde das Auftreten einer Hyperexzitabilität und klinischer Krampfanfälle am ersten Lebenstag geprüft.

Parameter
Geschlecht
Gestationsalter bei Geburt
Geburtsmaße
APGAR
Säure-Basen-Haushalt
Zeit bis zur Anwesenheit eines Pädiaters
Herzdruckmassage
Intubation
Anämie
Medikamenteneinnahme vor Aufnahme
Zeit bis Aufnahme im Haunerschen Kinderspital
Vitalparameter bei Aufnahme
Auffällige Neurologie

**Tab. 8:** Neonatale Daten bei Geburt / Aufnahme

Tabelle 9 präsentiert die erhobenen Befunde des zerebralen Ultraschalls und der Echokardiographie. Der Nachweis einer Luxusperfusion wurde bei Auftreten eines Resistance-Indexes (RI)  $\leq 0,6$  in der Arteria cerebri anterior und / oder Arteria basilaris gestellt.

**Parameter**

## Zerebraler Ultraschall

- Ventrikelblutung
- Parenchymblutung
- Anzeichen eines Hirnödems
- Luxusperfusion
- Malformation

## Echokardiographie

- Persistierender Ductus arteriosus Botalli
  - Mit Rechts-Links-Shunt
  - Mit Kreuzshunt
- Pulmonale Hypertension

**Tab. 9:** Bildgebung

In Tabelle 10 werden die erfassten Daten der therapeutischen Hypothermie dargestellt. Es wurde die Dauer bis zum Erreichen der Zieltemperatur beim Kühlen (33-34°C) errechnet. Zudem wurde eine Über- (> 34°C) beziehungsweise Unterschreitung (< 33°C) des Zielbereiches unter Kühlung betrachtet. Bei Untersuchung der Rektaltemperatur unter Kühlung wurde der Anfangswert sowie der höchste und tiefste Wert unter Kühlung betrachtet. Der Verlauf des BE-Wertes unter Kühlung wurde nach 24, 48 und 72 Stunden begutachtet. Die zeitliche Zuordnung erlaubte aufgrund der ungenauen Datenlage nur Näherungswerte. Die Gabe von Katecholaminen wurde als Zeichen für das Vorliegen einer arteriellen Hypotonie gewertet. Die Dauer der Katecholamingabe wurde näherungsweise berechnet. Eine pathologisch verlängerte QT-Zeit wurde definiert als eine QT-Zeit > 0,04 Sekunden. Die Nierenfunktionsstörungen wurden folgendermaßen definiert: Eine Anurie entspricht einer Diurese < 0,5 ml/kg/h, eine Oligurie einer Diurese von 0,5 - 2 ml/kg/h. Eine Erhöhung der Leberwerte wurde ab einem AST-Wert > 200 IU und / oder einem ALT-Wert > 100 IU als relevant betrachtet sowie eine Hyponatriämie bei einem Natrium-Wert < 130 mmol/l. Bei Betrachtung der Abbruchfälle wurde die Dauer der Kühlung betrachtet sowie die Ursache der vorzeitigen Wiedererwärmung.

Parameter
Dauer bis Therapiebeginn
Erreichen der Zieltemperatur
Zeit der Über- und Unterschreitung der Kühltemperatur
Rektaltemperatur unter Kühlung
Basendefizit unter Kühlung
Kardiale Ereignisse unter Therapie <ul style="list-style-type: none"> <li>Herzfrequenz &lt;90/min</li> <li>Herzfrequenz &lt;80/min</li> <li>Arterielle Hypotonie mit inotropem Support</li> <li>Periphere Niedervoltage</li> <li>Verlängerte QT-Zeit</li> <li>Supraventrikuläre Extrasystolie</li> <li>AV-Block<sup>°</sup>I</li> <li>Totaler AV-Block</li> <li>Kardiorespiratorische Insuffizienz</li> <li>Herzdruckmassage</li> </ul>
Pulmonale Hypertension unter Therapie
Gerinnungsstörung unter Therapie <ul style="list-style-type: none"> <li>Plasmatische Gerinnungsstörung</li> <li>Thrombozytopenie</li> <li>Blutung</li> </ul>
Gerinnungstherapie <ul style="list-style-type: none"> <li>Transfusion von Blutprodukten (TK, FFP, Humanalbumin)</li> <li>Gerinnungsfaktorensubstitution (Kybernin)</li> </ul>
Nierenfunktionsstörung unter Therapie <ul style="list-style-type: none"> <li>Anurie</li> <li>Oligurie</li> <li>Hämaturie</li> <li>Kreatinin &gt; 1,2mg/dl</li> </ul>
Infektionszeichen unter Therapie <ul style="list-style-type: none"> <li>CRP-Anstieg <math>\geq 2</math>mg /dl</li> <li>Positive Blutkultur</li> </ul>
Neurologische Ereignisse unter Therapie <ul style="list-style-type: none"> <li>Klinische Krampfanfälle</li> <li>Antikonvulsivatherapie</li> </ul>
Erhöhte Leberwerte unter Therapie
Hyponatriämie unter Therapie
Polyglobulie unter Therapie mit / ohne peripherer Zyanose
Abbruch der therapeutischen Hypothermie

**Tab. 10:** Erfasste Parameter unter therapeutischer Hypothermie

Tabelle 11 behandelt den Zustand bei Entlassung oder Verlegung.

Unter einem vollständigen Nahrungsaufbau ist das Auskommen ohne jegliche parenterale Ernährung gemeint. Muttermilch ad libitum bezeichnet die bedarfsmäßige Gabe von Muttermilch bei Forderung des Kindes.

Parameter
Tod
Respiratorischer Zustand
Extubation
Stabil in Raumluft
Ernährung
Entfernung der Magensonde
Vollständiger Nahrungsaufbau
Muttermilch ad libitum
Krampfanfälle, die Antikonvulsiva erfordern

**Tab. 11:** Zustand bei Entlassung / Verlegung

### 3.5 Datenauswertung

Die Daten wurden verschlüsselt in Excel 2011 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) erfasst und zur statistischen Analyse in die Software SPSS Statistics 20 (IBM, Ehningen, Deutschland) übertragen. Die Erstellung der Graphen erfolgte mit Sigmaplot Version 11 (Systat Software Inc., Deutschland), SPSS 20 und Excel 2011. Fehlende Werte wurden in der Analyse berücksichtigt.

Mittels deskriptiver Datenanalyse wurde die Häufigkeitsverteilung einzelner Variablen untersucht, hierbei wurde nach Feststellung einer Normalverteilung der Werte der Mittelwert mit seiner Standardabweichung gebildet, andernfalls wurde der Median berechnet.

Zum Vergleich zweier normal verteilter Gruppen mit quantitativen Merkmalen wurde der T-Test für unabhängige Stichproben herangezogen. Zugleich wurde mittels des Tests nach Levene auf Varianzgleichheit geprüft [240]. Bei Signifikanzwerten  $< 0,05$  wurde das Vorliegen ungleicher Varianzen angenommen (Varianzenheterogenität, Test nach Welch [241]).

Bei nicht normal verteilten Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test herangezogen. Handelte es sich um qualitative Merkmale, kamen Chi-Quadrat- und Fisher-Exakt-Test zum Einsatz. Hatten über 20% der Zellen der Kreuztabelle eine erwartete Häufigkeit

kleiner 5, wurde der exakte Test nach Fisher verwendet, andernfalls der Chi-Quadrat-Test.

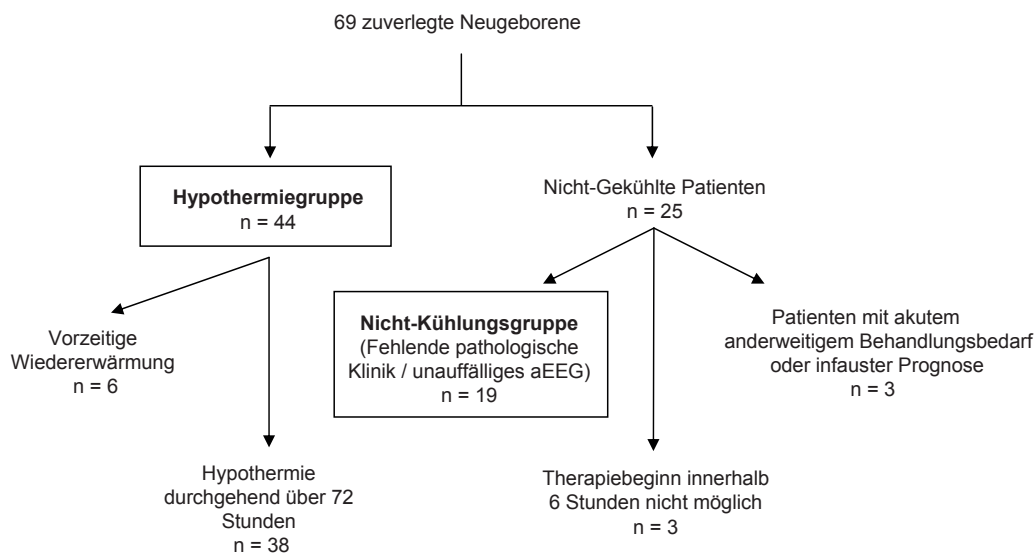
Demographische und klinische Charakteristika wurden mittels Angabe des absoluten sowie relativen Wertes erfasst.

Mithilfe der Kaplan-Meier-Kurve wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit demonstriert.

Von einem einfach signifikanten Unterschied wurde ab einem  $p^*$ -Wert  $< 0,05$  ausgegangen. Hoch signifikante Unterschiede bestanden ab  $p^{**} < 0,01$ . Höchste signifikante Werte lagen bei einem  $p^{***}$ -Wert  $< 0,001$  vor.

#### 4. Ergebnisse

Innerhalb von 4 Jahren wurden dem Dr. von Haunerschen Kinderspital 69 Neugeborene zuverlegt, welche perinatal eine Asphyxie erlitten hatten. Unmittelbar bei Aufnahme der überwiesenen Kinder wurden die Kriterien zur Hypothermie-Behandlung (s.o.) geprüft. Es ergab sich folgende Subgruppenanalyse wie in Abbildung 2 dargestellt.



**Abb. 2:** Subgruppen der zuverlegten asphyktischen Neugeborenen

Insgesamt wurden 44 der 69 zuverlegten asphyktischen Neugeborenen einer Kühlungsbehandlung unterzogen (Hypothermiegruppe). Hiervon wurden 38 Patienten durchgehend über einen Zeitraum von 72 Stunden gekühlt und 6 Patienten aufgrund von Komplikationen vorzeitig wiedererwärmt. In der folgenden Auswertung wurden die 44 Neugeborenen als Hypothermiegruppe betrachtet, bei denen eine therapeutische Hypothermie begonnen wurde – unabhängig davon, ob durchgehend für 72 Stunden gekühlt oder vorzeitig wiedererwärmt wurde.

Die restlichen 25 asphyktischen Neugeborenen wurden nach Prüfung der Einschlusskriterien nicht gekühlt. Hiervon wurden 19 Neugeborene aufgrund fehlender klinischer Zeichen oder eines unauffälligen amplituden-integrierten Elektroenzephalogramms von der Behandlung ausgeschlossen (Nicht-Kühlungsgruppe). Jeweils 3 Patienten wurden nicht gekühlt, da sie später als 6 Stunden nach dem asphyktischen Ereignis eintrafen oder bei denen akuter Behandlungsbedarf aufgrund akuter Komplikationen beziehungsweise eine infauste

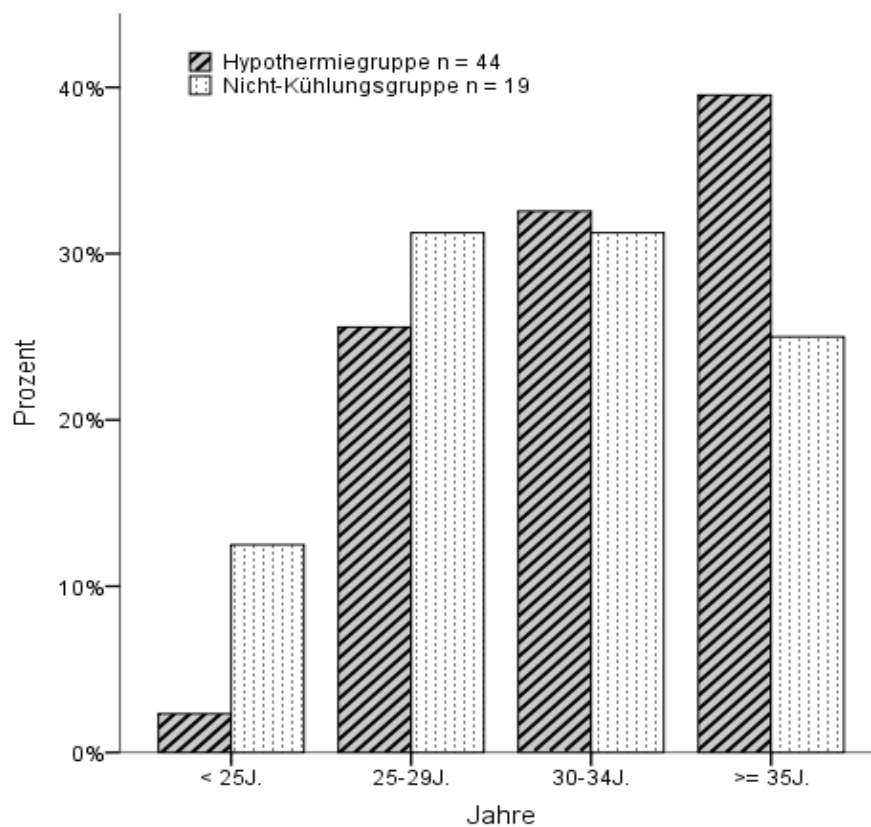


Prognose bestand. Da diese 6 Patienten unabhängig des Schweregrades der HIE nicht gekühlt wurden, sind diese im Vergleich nicht berücksichtigt worden (siehe 4.6).

#### 4.1 Mütterliche Daten

##### Alter

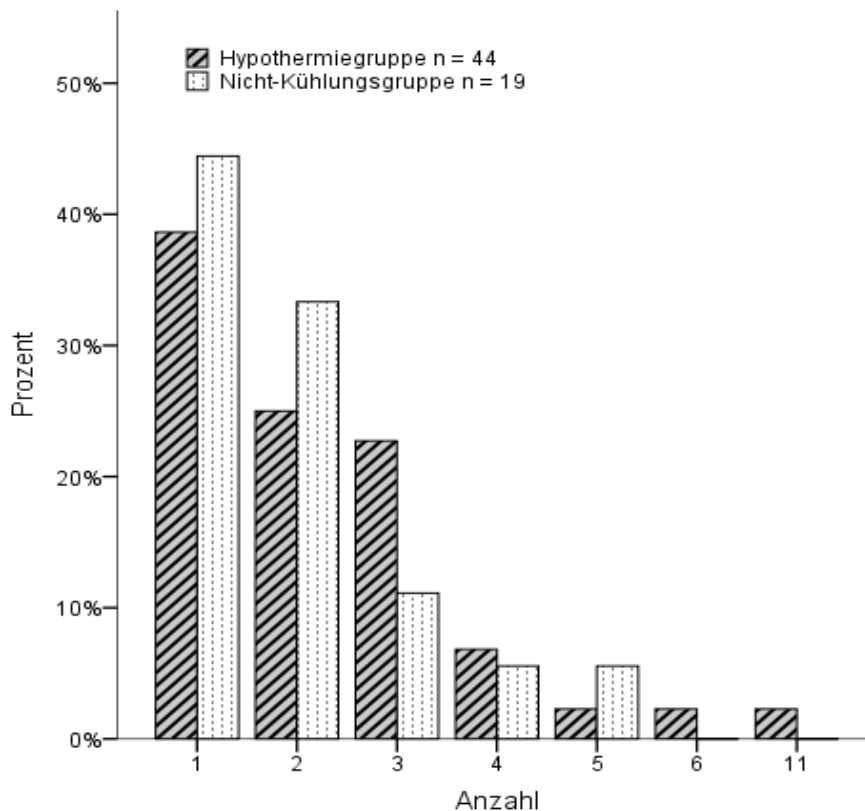
Das Lebensalter der Mutter betrug im Durchschnitt  $32,6 \pm 4,8$  Jahre (Spannweite 22 – 41) bei der Hypothermiegruppe sowie  $30,6 \pm 4,9$  Jahre (Spannweite 24 – 40) bei der Nicht-Kühlungsgruppe. Die mit einem erhöhten Geburtsrisiko verbundene kritische Altersgrenze von  $\geq 35$  Lebensjahre kam in 17 Fällen (39,5%;  $n=43$ ) der Gekühlten sowie in 4 (25%;  $n=16$ ) der Ungekühlten vor. Das kritische Alter von  $< 18$  Jahre kam nicht vor. Die Altersverteilung in den beiden Gruppen war nicht signifikant unterschiedlich (*T-Test*,  $p = 0,165$ ).



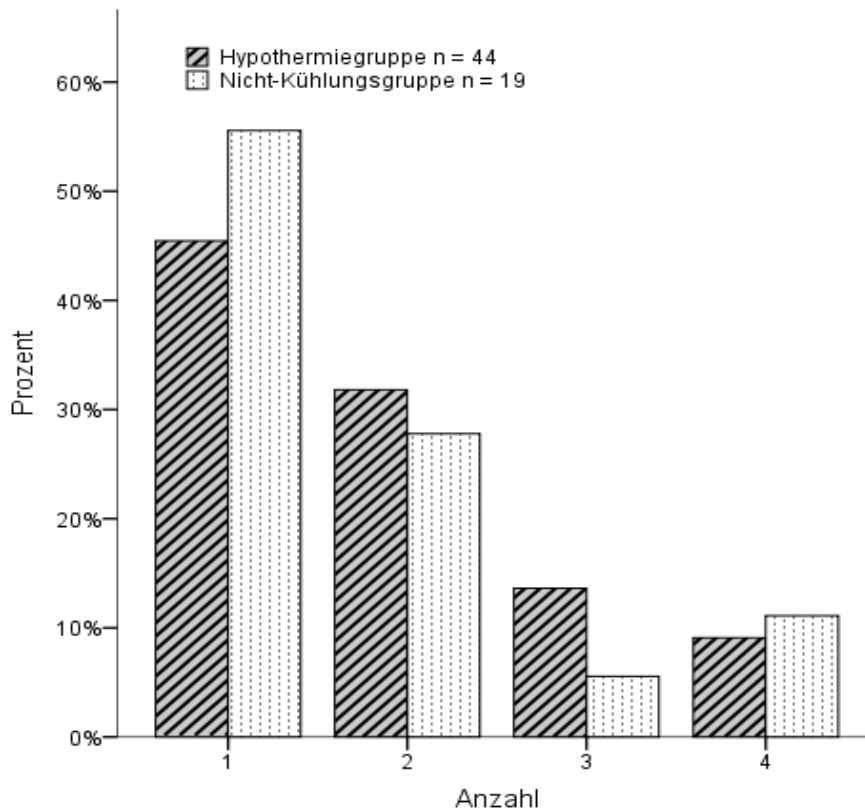
**Abb. 3:** Altersverteilung der Mütter

### Anzahl der stattgehabten Schwangerschaften inklusive der aktuellen Parität der Mütter

Der Median von Gravidität und Parität lag jeweils bei 2 bei den Müttern der gekühlten Neugeborenen (Gravidität: IQR 1 – 3; Mittelwert  $2 \pm 2$ ; Spannweite 1 – 11; 95%-KI 1,79 – 2,89. Parität: IQR 1 – 2; Mittelwert  $2 \pm 1$ ; Spannweite 1 – 4; 95%-KI 1,57 – 2,16) sowie bei 2 beziehungsweise 1 bei den Müttern der Ungekühlten (Gravidität: IQR 1 – 2; Mittelwert  $2 \pm 1$ ; Spannweite 1 – 5; 95%-KI 1,37 – 2,52. Parität: IQR 1 – 2; Mittelwert  $2 \pm 1$ ; Spannweite 1 – 4; 95%-KI 1,22 – 2,23). Hiervon waren 17 erstmalig schwanger (38,6%) und 20 erstgebärend (45,5%) in der Hypothermiegruppe sowie 8 (44,4%; n=18) und 10 (55,6%; n=18) in der Nicht-Kühlungsgruppe. Die Anzahl der Gravidität sowie Parität in den beiden Gruppen war nicht signifikant unterschiedlich (*Mann-Whitney-U-Test*,  $p_{Gravida} = 0,454$ ,  $p_{Para} = 0,503$ ).



**Abb. 4:** Anzahl der stattgehabten Schwangerschaften inklusive der aktuellen Gravidität



**Abb. 5:** Parität der Mütter

### Chronische und akute Erkrankungen

Folgende chronische Krankheiten wurden bei den Müttern diagnostiziert:

	Hypothermiegruppe n = 44	Nicht-Kühlungsgruppe n = 19
<b>Arterieller Hypertonus</b>	1 (2,3%)	1 (5,3%)
<b>Hyperthyreose</b>	1 (2,3%)	0
<b>Hypothyreose</b>	2 (4,5%)	0
<b>Adipositas</b>	2 (4,5%)	2 (10,5%)
<b>Psychische Erkrankung</b>	0	3 (16,7%; n=18)

**Tab. 12:** Chronische Erkrankungen

Als psychische Erkrankungen zeigten sich in jeweils einem Fall eine Anorexie, eine schizoide Psychose und eine Mutter mit Drogenabusus, welcher während der Schwangerschaft mit Polamidon substituiert wurde. Das zugehörige Neugeborene zeigte bei Geburt eine Entzugssymptomatik (siehe auch Diskussion).

Eine akute perinatale Infektion oder Anzeichen wie Fieber oder Antibiotika-Gabe ergaben folgende Häufigkeitsverteilung:

	<b>Hypothermiegruppe n = 44</b>	<b>Nicht-Kühlungsgruppe n = 19</b>
<b>Akute Infektion perinatal</b>	7 (15,9%)	3 (15,8%)
<b>Fieber</b>	1 (2,3%)	1 (5,3%)
<b>Antibiotika-Einnahme</b>	6 (13,6%)	1 (5,3%)

**Tab. 13:** Akute Infektion

Einen positiven Nachweis von B-Streptokokken boten 5 der getesteten gekühlten (35,7%; n=14) und keines der ungekühlten Neugeborenen.

## 4.2 Schwangerschaftsverlauf

### Erhöhtes Schwangerschaftsrisiko

Eine erhöhte Gefährdung der Schwangerschaft bestand in Form nachfolgender Ursachen:

	<b>Hypothermiegruppe n = 44</b>	<b>Nicht-Kühlungsgruppe n = 19</b>
<b>Z.n. Sectio caesarea / Vakuumextraktion</b>	6 (13,6%)	1 (5,3%)
<b>Z.n. Amniozentese</b>	1 (2,3%)	0
<b>Z.n. gynäkologischer Operation</b>	1 (2,3%)	1 (5,3%)
<b>Z.n. Verlust einer Schwangerschaft</b>	12 (27,3%)	3 (15,8%)
<b>Z.n. Zervixinsuffizienz</b>	1 (2,3%)	0
<b>Z.n. Frühgeburt</b>	1 (2,3%)	0
<b>Nikotinkonsum perinatal</b>	2 (4,5%)	0
<b>Zwillingsgeburt</b>	1 (2,3%)	0

**Tab. 14:** Faktoren eines erhöhten Schwangerschaftsrisikos

Bei der Zwillingsgeburt handelte es sich um eine geplante Hausgeburt, bei der der zweite Zwilling avital aus Beckenendlage geboren wurde und wenige Tage nach der Hypothermie-Behandlung verstarb.

### Schwangerschaftskomplikationen

Es kam zu folgenden Komplikationen während der Schwangerschaft:

	Hypothermiegruppe n = 44	Nicht-Kühlungsgruppe n = 19
<b>Zervixinsuffizienz</b>	1 (2,3%)	0
<b>Plazenta praevia</b>	0	1 (5,3%)
<b>Insertio velamentosa</b>	2 (4,5%)	0
<b>Vorzeitige Plazentalösung</b>	4 (9,1%)	2 (10,5%)
<b>Gestationsdiabetes</b>	4 (9,1%)	0
<b>Präeklampsie</b>	1 (2,3%)	0

**Tab. 15:** Mütterliche Schwangerschaftskomplikationen

Bei den Müttern mit einem Gestationsdiabetes bestand bei 3 Neugeborenen (6,8%) der Verdacht auf eine diabetische Fetopathie.

	Hypothermiegruppe n = 44	Nicht-Kühlungsgruppe n = 19
<b>Pathologisches CTG</b>	25 (56,8%)	13 (68,4%)
<b>Polyhydramnion</b>	1 (2,3%)	0
<b>Oligohydramnion</b>	4 (9,1%)	4 (21,1%)
<b>Amnioninfektionssyndrom</b>	3 (6,8%)	6 (31,6%)
<b>Supraventrikuläre Extrasystolie</b>	1 (2,3%)	0

**Tab. 16:** Fetale Schwangerschaftskomplikationen

## 4.3 Geburtscharakteristika

### Geburtsort

Die Entfernung des Geburtsortes bis zum Dr. von Haunerschen Kinderspital betrug im Median 10,7 Kilometer bei den Gekühlten (IQR 5,7 – 26,6; Mittelwert 23,0 ± 30,5; 95%-

KI 13,6 – 32,4) und 5 Kilometer bei den Ungeköhlten (IQR 2 – 5,7; Mittelwert  $9,1 \pm 22,0$ ; 95%-KI 0 bis 19,7). Die Spannweite lag hierbei zwischen 1,8 bis 119 und 1,1 bis 99,6 Kilometer. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen (*Mann-Whitney-U-Test*,  $p^{**}=0,001$ ).

Insgesamt kamen 64 der 69 asphyktischen Kinder (92,8%) in Geburtskliniken zur Welt, die restlichen 5 (7,2%) wurden außerhalb einer Klinik geboren.

Während alle Patienten der Nicht-Kühlungsgruppe innerhalb einer Klinik geboren wurden, wurden in der Hypothermiegruppe 3 Kinder (6,8%) per Hausgeburt zur Welt gebracht. Hiervon präsentierten zwei Neugeborene ein stark supprimiertes aEEG und verstarben innerhalb weniger Tage nach Durchführung der therapeutischen Hypothermie. In drei weiteren Fällen der Hypothermiegruppe musste eine geplante Hausgeburt aufgrund akuter Komplikationen vorzeitig abgebrochen werden. Alle betreffenden Neugeborenen hatten ein stark supprimiertes aEEG. Zwei Patienten davon wurden aufgrund von Komplikationen vorzeitig wiedererwärmt. Eines der beiden verstarb am dritten Lebenstag. Ein weiteres Kind der Hypothermiegruppe wurde auf dem Weg ins Krankenhaus im Auto geboren, es zeigte ebenfalls ein supprimiertes aEEG.

Alle Patienten der Nicht-Kühlungsgruppe kamen innerhalb einer Klinik zur Geburt.

Bei einem der 3 Patienten, die aufgrund eines zu späten Eintreffens in der Klinik nicht in die Vergleichsgruppe aufgenommen und nicht gekühlt worden sind, war es zu einer ungeplanten Hausgeburt gekommen. Die Mutter hatte in diesem Falle ihre eigene Schwangerschaft nicht realisiert. Ein Ergebnis einer aEEG-Ableitung liegt bei diesem Kind nicht vor.

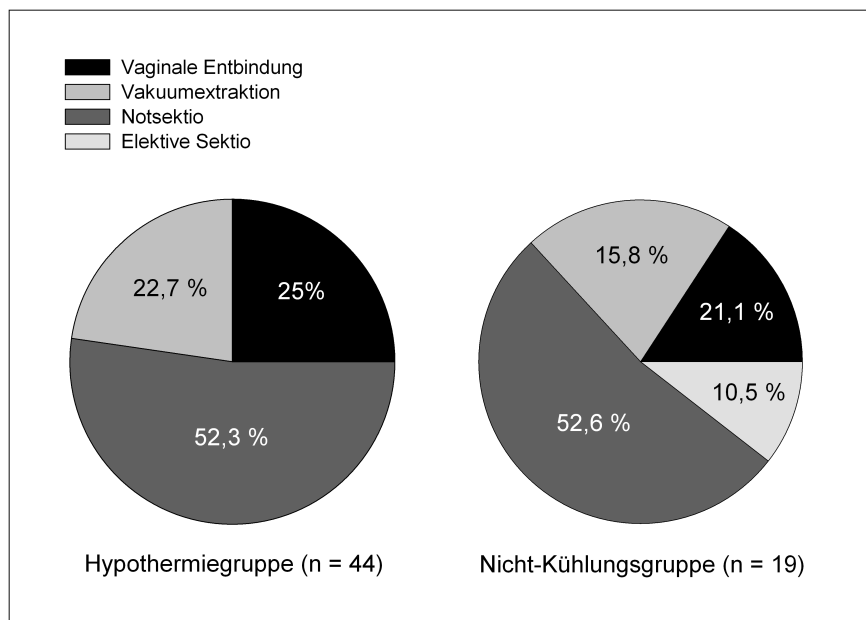
Patient	1	2	3	4	5	6	7	8
Hausgeburt	+	+	+	-	-	-	-	+
Abgebrochene Hausgeburt	-	-	-	+	+	+	-	-
Geburt vor Erreichen der Klinik	-	-	-	-	-	-	+	-
aEEG	mod.	supp.	supp.	supp.	supp.	supp.	supp.	?
TH für 72h	+	+	+	+	-	-	+	-
TH abgebrochen	-	-	-	-	+	+	-	-
Verstorben	-	17. LT	8. LT	-	-	3. LT	-	-

**Tab. 17:** Geburten außerhalb der Klinik.

aEEG = amplituden-integriertes Elektroenzephalogramm; TH = therapeutische Hypothermie; mod. = moderat; supp. = supprimiert; ? = Daten nicht vorliegend; LT = Lebenstag.

### Geburtsmodus

11 der gekühlten Kinder wurden mittels vaginaler Entbindung (25%), 10 mittels Vakuumextraktion (22,7%) und 23 per Notfallsektio (52,3%) auf die Welt gebracht. Unter den nichtgeköhlten Patienten gab es 3 vaginale Entbindungen (15,8%), 4 Vakuumextraktionen (21,1%), 10 Notfallsektio (52,6%) und 2 elektive Sektio (10,5%).



**Abb. 6:** Geburtsmodus

### Geburtskomplikationen

Es traten folgende Geburtskomplikationen auf, welche mögliche Ursachen der Asphyxie darstellen:

	Hypothermiegruppe n = 44	Nicht-Kühlungsgruppe n = 19
<b>Lageanomalien</b>	12 (27,3%)	2 (10,5%)
<b>Schulterdystokie</b>	6 (13,6%)	1 (5,3%)
<b>Nabelschnurumschlingung</b>	4 (9,1%)	2 (10,5%)
<b>Nabelschnurvorfal</b>	1 (2,3%)	0
<b>Nabelschnurknoten</b>	1 (2,3%)	0
<b>Uterusruptur</b>	5 (11,4%)	2 (10,5%)
<b>Fruchtwasserembolie</b>	1 (2,3%)	0
<b>Fetomaternale Transfusion</b>	1 (2,3%)	1 (5,3%)
<b>Maternale Blutung</b>	6 (13,6%)	2 (10,5%)
<b>Kindliche Blutung</b>	1 (2,3%)	2 (10,5%)
<b>Geburtsstillstand</b>	4 (9,1%)	2 (10,5%)
<b>Hinweis auf Mekoniumaspiration</b>	9 (20,5%)	4 (21,1%)

**Tab. 18:** Komplikationen unter der Geburt

### Asphyxie

Bei der Kühlungsgruppe fand das Asphyxieereignis in 40 Fällen (90,9%) unmittelbar perinatal statt. In 4 Fällen (9,1%) hingegen trat es bei zunächst normaler Anpassungsphase auf. Dies ereignete sich nach 43 Minuten, 60 Minuten, 12 Stunden 35 Minuten und nach 20 Stunden 20 Minuten. Bei der Nicht-Kühlungsgruppe ereigneten sich alle Asphyxien unmittelbar perinatal.

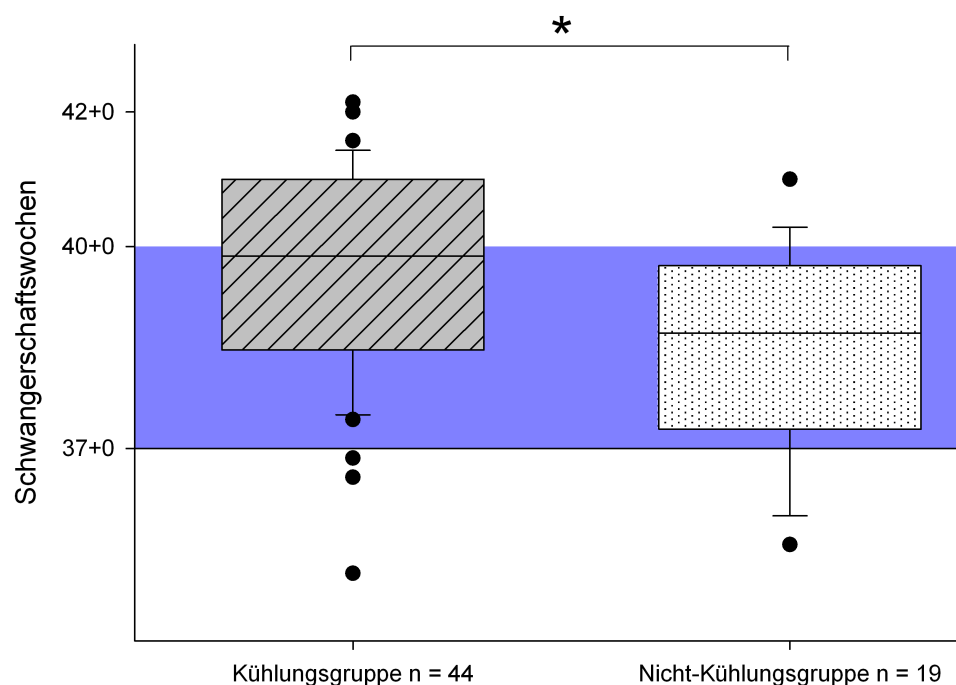
## 4.4 Neonatale Daten

### Geschlecht und Gestationsalter

Insgesamt gab es in der Kühlungsgruppe 21 männliche (47,7%) und 23 weibliche Neugeborene (52,3%). Bei der Nicht-Kühlungsgruppe waren es 9 Jungen (47,4%) und 10 Mädchen (52,6%).



Das Gestationsalter bei Geburt lag unter den Gekühlten im Mittel bei 39+4 Schwangerschaftswochen (Standardabweichung  $\pm 11$  Tage; Spannweite 35+1 bis 42+1 Schwangerschaftswochen), unter den Ungekühlten bei 38+4 Schwangerschaftswochen (Standardabweichung  $\pm 11$  Tage; Spannweite 35+4 bis 41+0 Schwangerschaftswochen). Bei den Gekühlten traten drei Frühgeburtslichkeiten ( $< 37$ . Schwangerschaftswochen) auf (6,8%), wobei das jüngste Kind mit 35+1 Schwangerschaftswochen geboren wurde. Zudem kamen 19 Terminüberschreitungen (43,2%) und 2 echte Übertragungen (4,5%) vor. Bei den Ungekühlten waren es 3 Frühgeborene (15,8%), wobei das niedrigste Gestationsalter bei 35+4 Schwangerschaftswochen lag. Zudem kamen 4 Terminüberschreitungen (21,1%) vor.



**Abb. 7:** Gestationsalter

Frühgeburtslichkeit besteht bei einem Gestationsalter  $\leq 37+0$ , eine Terminüberschreitung ab  $40+0$  und eine echte Übertragung ab  $42+0$  Schwangerschaftswochen. Der blau hinterlegte Bereich stellt den Bereich des regelrechten Gestationsalters dar. Die Neugeborenen der Hypothermiegruppe kamen mit einem signifikant höheren Gestationsalter zur Welt als die der Nicht-Kühlungsgruppe (*T-Test*,  $p^* = 0,012$ ).

**Geburtsmaße**

Die Betrachtung der durchschnittlichen Geburtsmaße ergaben folgende Werte:

Hypothermiegruppe n = 44				
	Median [IQR]	Mittelwert ± STD	Spannweite	95%-KI
<b>Geburtsgewicht (g)</b>	3348 [2960-3898]	3502 ± 652	2480 - 5200	3299 - 3705
<b>Kopfumfang (cm)</b>	35,0 [34-36]	35,1 ± 2,8	29,5 – 48,0	34,2 – 36,0
<b>Körperlänge (cm)</b>	52,0 [50-55]	51,7 ± 4,3	32,5 – 59,0	50,3 – 53,2
Nicht-Kühlungsgruppe n = 19				
	Median [IQR]	Mittelwert ± STD	Spannweite	95%-KI
<b>Geburtsgewicht (g)</b>	3145 [2650-3640]	3147 ± 583	2030 -4065	2866 - 3428
<b>Kopfumfang (cm)</b>	34,5 [33-35]	34,8 ± 4,4	30,5 – 20,5	32,7 – 37,0
<b>Körperlänge (cm)</b>	50 [46-53]	49,1 ± 5,2	35,0– 58,0	46,5 – 51,2

**Tab. 19:** Geburtsmaße

Es zeigte sich beim Körpergewicht und der Körperlänge ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Körpergewicht: *T-Test*,  $p^*=0,047$ . Körperlänge: *Mann-Whitney-U-Test*,  $p^*=0,027$ ). IQR = Interquartilsabstand; STD = Standardabweichung; 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

Makrosome Neugeborene (Körpergewicht > 90. Perzentile) kamen in 8 Fällen (18,2%) bei den Gekühlten und in einem Fall (5,3%) bei den Ungekühlten vor. Zu kleine Neugeborene mit einem Small-for-gestational-age (Körpergewicht oder Körperlänge < 3. Perzentile) zeigten sich bei 2 der Gekühlten (4,5%) beziehungsweise 3 der Ungekühlten (15,8%).

Ein Geburtsgewicht unter 1800 Gramm, welches zum Ausschluss der Hypothermie-Behandlung geführt hätte, kam nicht vor.

### **Apgar**

Die Betrachtung des Apgar-Scores ergab in der Hypothermiegruppe einen medianen 5-Minuten-Apgar von 3 (IQR 1 – 5; Mittelwert  $3 \pm 3$ ; Spannweite 0 – 10; 95%-KI 3 – 4) und einen 10-Minuten-Apgar von 4 (IQR 2 – 6; Mittelwert  $4 \pm 3$ ; Spannweite 0 – 10; 95%-KI 4 – 5;). Ein Apgar von 9 oder 10 zeigten nur Neugeborene, deren Asphyxie-Ereignis postnatal nach der Beurteilung des Apgars stattfand. Unter den Neugeborenen, die bereits vor Erhebung des Apgars ein asphyktisches Ereignis erlitten hatten, lag die Spannweite des 5-Minuten-Apgars bei 0 - 6 und des 10-Minuten-Apgars bei 0 – 8.

In der Nicht-Kühlungsgruppe ergab sich ein medianer 5-Minuten-Apgar von 6 (IQR 5 – 7; Mittelwert  $5,8 \pm 1,9$ ; Spannweite 2 – 8; 95%-KI 5 - 7) beziehungsweise ein 10-Minuten-Apgar von 8 (IQR 7 – 8; Mittelwert  $7,4 \pm 1,5$ ; Spannweite 5 – 10; 95%-KI 7 - 8). Ein mittleres Risiko (Apgar 5 - 8) zeigte sich in der 5. Minute bei 25,6% (n=43) in der Kühlungsgruppe und bei 77,8% (n=18) in der Nichtkühlungsgruppe. In der 10. Minute waren es 39,5% (n=43) in der Hypothermiegruppe und 77,8% (n=18) in der Nicht-Kühlungsgruppe.

Ein sehr hohes Risiko (Apgar < 5) trat in der 5. Minute bei 67,4% (n=43) in der Hypothermiegruppe beziehungsweise 22,2% (n=18) in der Nicht-Kühlungsgruppe auf. In der 10. Minute zeigte sich dieses Risiko bei 51,2% (n=43) in der Hypothermiegruppe und keinem in der Nicht-Kühlungsgruppe.

	Hypothermiegruppe n = 43	Nicht-Kühlungsgruppe n = 18
<b>5-Minuten-Apgar</b>		
5 - 8	25,6%	77,8%
< 5	67,4%	22,2%
<b>10-Minuten-Apgar</b>		
5 - 8	39,5%	77,8%
< 5	51,2%	0%

Tab. 20: Apgar nach 5 und 10 Minuten

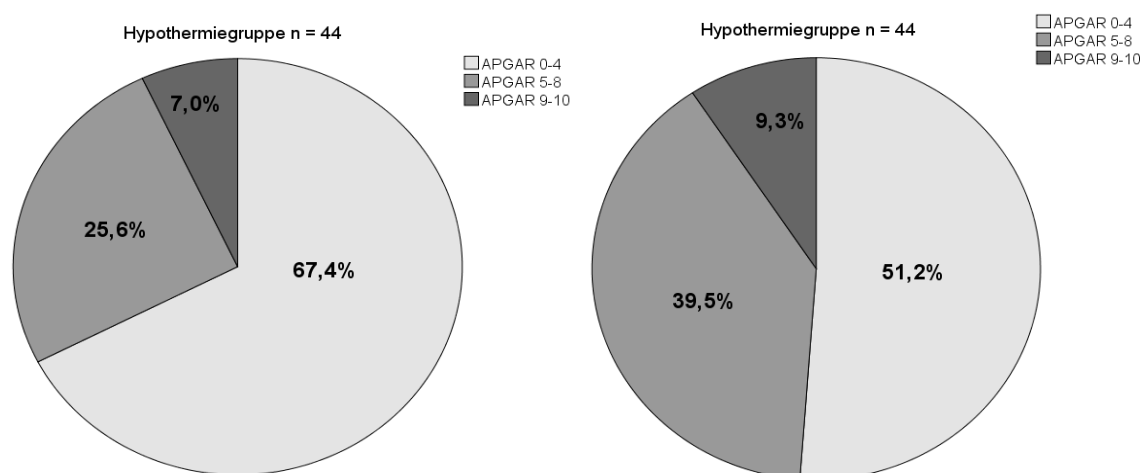
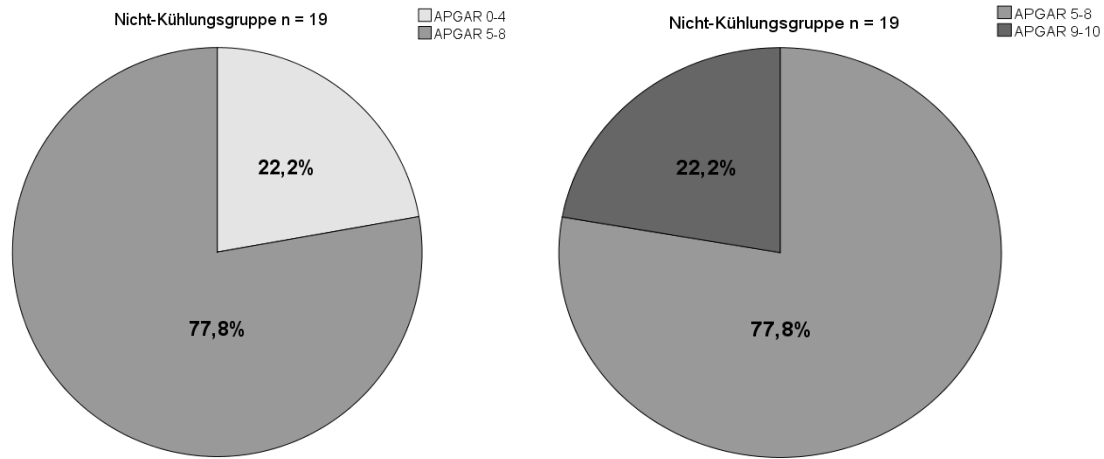
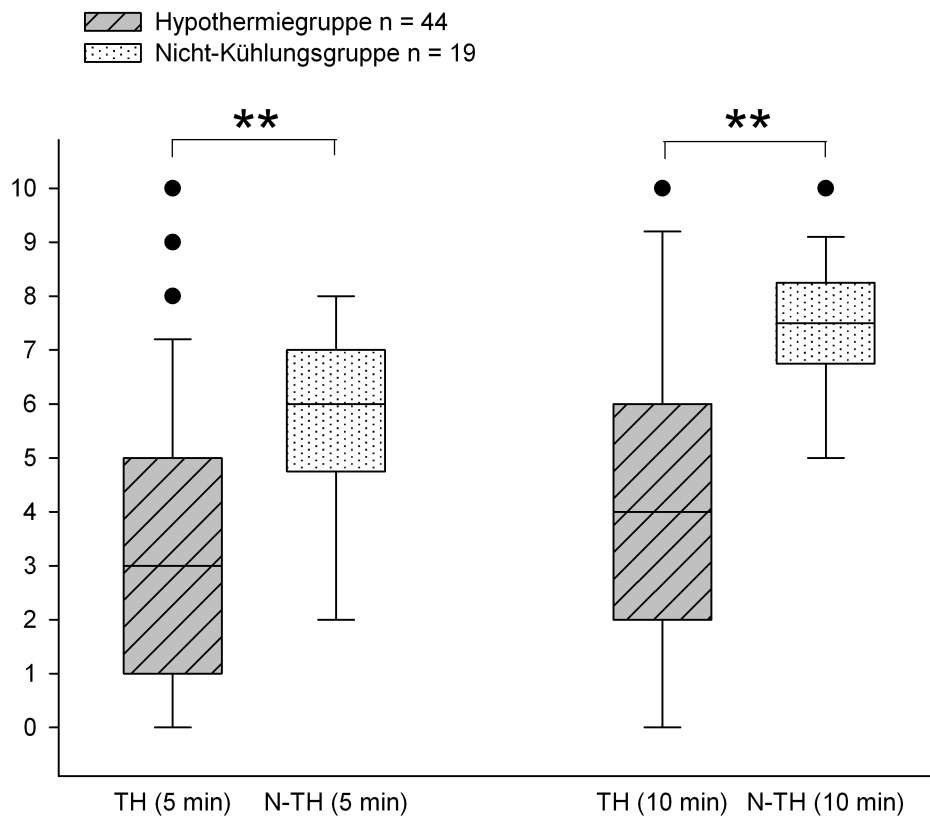


Abb. 8: Apgar nach 5 und 10 Minuten in der Hypothermiegruppe



**Abb. 9:** Apgar nach 5 und 10 Minuten in der Nicht-Kühlungsgruppe



**Abb. 10:** Boxplot des APGAR-Scores nach 5 und 10 Minuten

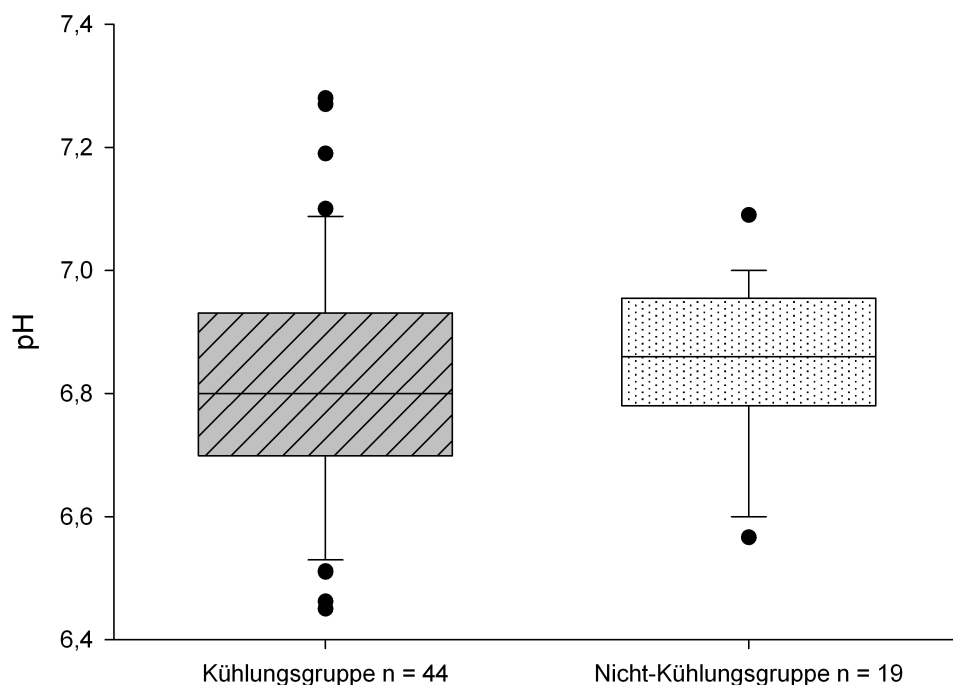
TH = Therapeutische Hypothermie, N-TH = Nicht-Kühlungsgruppe.

In der Nicht-Kühlungsgruppe zeigten sich signifikant höhere APGAR-Werte nach 5 (Fisher-Exakt-Test,  $p^{**} = 0,001$ ) und 10 Minuten (Chi-Quadrat-Test,  $p^{**} = 0,001$ ).

### Säure-Basen-Haushalt

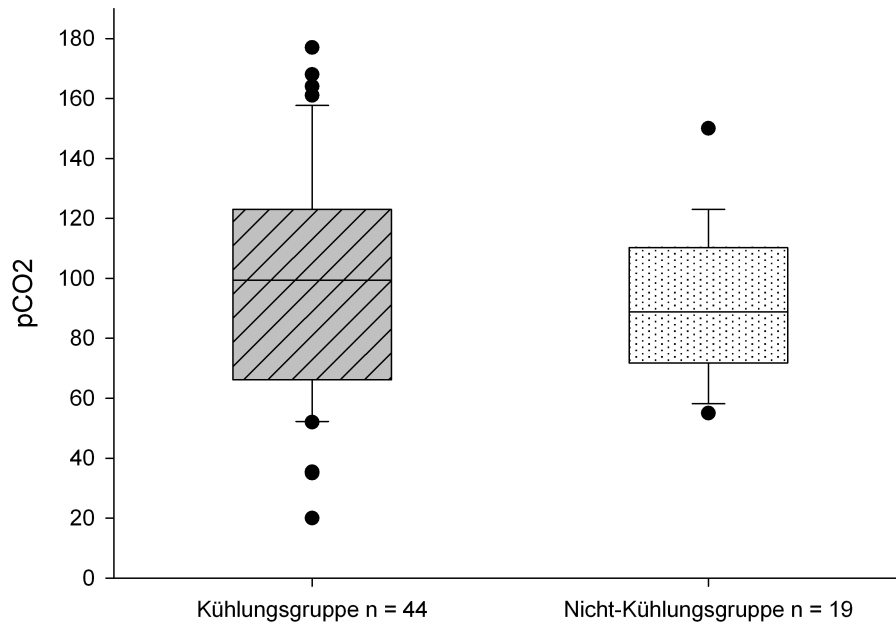
Bei Geburt befand sich in der Hypothermiegruppe der Nabelarterien-pH (NA-pH) im Durchschnitt bei  $6,99 \pm 0,22$  (Spannweite 6,6 – 7,4) sowie der Base Excess (BE) bei  $-14,99 \pm 7,42$  (Spannweite -28,7 bis -2,4). In der Nicht-Kühlungsgruppe lag der NA-pH bei  $7,01 \pm 0,20$  (Spannweite 6,6 – 7,4) und der BE bei  $-14,41 \pm 7,04$  (Spannweite -31,0 bis -3,8). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen (*T-Test*,  $p_{NA-pH}=0,768$ ;  $p_{BE}=0,776$ ).

Da der Säure-Basen-Haushalt nach einem Asphyxieereignis zum Teil verzögert reagiert, wurden die schlechtesten Werte von pH,  $pCO_2$  und BE der Patienten innerhalb der ersten Lebensstunden betrachtet. In der Hypothermiegruppe wurde zusätzlich darauf geachtet, nur Werte vor Beginn der Therapie einzubeziehen. In der Kühlungsgruppe lagen die schlechtesten durchschnittlichen Werte bei einem pH von  $6,81 \pm 0,20$  (Spannweite 6,5 – 7,3), einem  $pCO_2$  von  $97,09 \pm 38,65$  mmHg (Spannweite 20 – 177) und einem BE von  $-21,65 \pm 6,88$  (Spannweite -40,3 bis -2,4). In der Nicht-Kühlungsgruppe zeigte sich ein durchschnittlicher pH von  $6,86 \pm 0,13$  (Spannweite 6,6 – 7,1), ein  $pCO_2$  von  $90,39 \pm 24,67$  mmHg (Spannweite 55 – 150) sowie ein medianer BE von -17,60 (ICR -21 bis -15; Mittelwert  $-18,84 \pm 5,93$ ; Spannweite -33,6 bis -10,7; 95%-KI -21,70 bis -16,00).

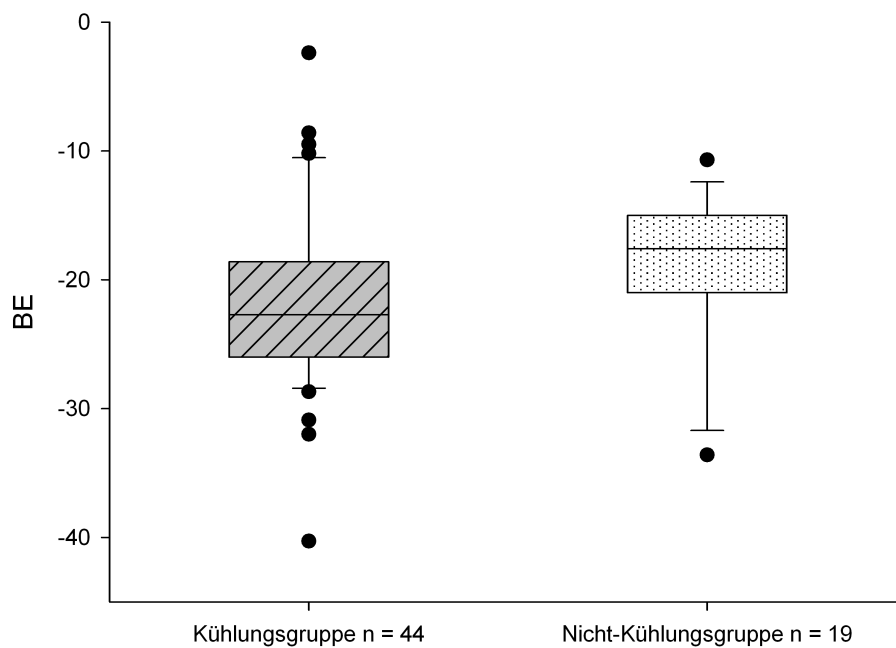


**Abb. 11:** Schlechtester pH-Wert nach dem asphyktischem Ereignis

In der Kühlungsgruppe wurden hierbei nur die Werte vor Therapiebeginn betrachtet. Die Werte der Gruppen sind nicht signifikant unterschiedlich (*T-Test*,  $p = 0,349$ ).



**Abb. 12:** Schlechtestes  $\text{CO}_2$ -Partialdruck im Blut nach dem asphyktischem Ereignis  
In der Kühlungsgruppe wurden hierbei nur die Werte vor Therapiebeginn betrachtet. Die Werte der Gruppen sind nicht signifikant unterschiedlich (*Welch-Test*,  $p = 0,425$ ).



**Abb. 13:** Schlechtestes Basendefizit im Blut nach dem asphyktischem Ereignis  
In der Kühlungsgruppe wurden hierbei nur die Werte vor Therapiebeginn betrachtet. Das Basendefizit war in der Hypothermiegruppe signifikant schlechter als in der Nicht-Kühlungsgruppe (*Mann-Whitney-U-Test*,  $p = 0,024$ ).

### Einsatz eines Notfallmanagements

Ein Pädriater erschien im Median 10 Minuten nach Geburt bei der Kühlungsgruppe (IQR 0 - 25; Mittelwert  $17 \pm 18$ ; Spannweite 0 – 60; 95%-KI 9,6 – 24,2) beziehungsweise nach 3 Minuten bei der Nicht-Kühlungsgruppe (IQR 0 – 35; Mittelwert  $17 \pm 23$ ; Spannweite 0 – 60; 95%-KI 0 bis 38,4). Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (*Mann-Whitney-U-Test*,  $p=0,760$ ).

Bei 37 der gekühlten (84,1%) und 9 der ungekühlten Neugeborenen (47,4%) musste nach dem asphyktischen Ereignis eine Herzdruckmassage durchgeführt werden.

42 Neugeborene der Kühlungsgruppe (95,5%) und 11 (57,9%) der Nicht-Kühlungsgruppe sind intubiert zu uns verlegt worden. Die Intubation erfolgte in der Hypothermiegruppe im Median 5 Minuten nach dem asphyktischen Ereignis (IQR 2 – 18; Mittelwert  $16 \pm 38$ ; Spannweite 0 – 4 Stunden; 95%-KI 3,9 – 27,6). Die Neugeborenen der Nicht-Kühlungsgruppe wurden im Median nach 4 Minuten intubiert (IQR 2 - 15; Mittelwert  $15 \pm 26$ ; Spannweite 0 – 90; 95%-KI 0 bis 32,8). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen (*Mann-Whitney-U-Test*,  $p=0,991$ ).

### Anämie im Kreissaal oder bei Erstversorgung

6 (13,6%) der Gekühlten und 4 der Ungekühlten (21,1%) präsentierten im Kreissaal oder bei Erstversorgung eine Anämie.

### Medikamente vor Aufnahme

Vor Aufnahme im Dr. von Haunerschen Kinderspital sind folgende Medikamente verabreicht worden:

	Hypothermiegruppe n = 44	Nicht-Kühlungsgruppe n = 19
<b>Erythrozytenkonzentrat</b>	6 (14%; n=43)	2 (10,5%)
<b>Sedativa</b>	26 (59,1%)	4 (21,1%)
<b>Opioide</b>	7 (15,9%)	0
<b>Katecholamine</b>	18 (40,9%)	3 (15,8%)
<b>Glucose</b>	30 (68,2%)	15 (78,9%)
<b>Elektrolytersatz</b>	37 (84,1%)	12 (63,2%)
<b>Antibiotika</b>	13 (29,5%)	7 (36,8%)

Tab. 21: Medikamente vor Aufnahme



### Aufnahme im Dr. von Haunerschen Kinderspital

Die Neugeborenen der Hypothermiegruppe wurden im Median 2 Stunden 40 Minuten nach Geburt aufgenommen (IQR 2 Stunden 4 Minuten – 4 Stunden 39 Minuten; Mittelwert 3 Stunden 55 Minuten  $\pm$  3 Stunden 55 Minuten; Spannweite 55 Minuten – 22 Stunden 50 Minuten; 95%-KI 2 Stunden 43 Minuten – 5 Stunden 8 Minuten). Die Ausreisser spiegeln die Fälle wieder, bei denen sich die Asphyxie nach einer normalen Anpassung ereignet hatte. Die Neugeborenen der Nicht-Kühlungsgruppe wurden im Durchschnitt nach 2 Stunden 50 Minuten  $\pm$  1 Stunde 13 Minuten (Spannweite 1 Stunde 8 Minuten – 4 Stunden 59 Minuten) übernommen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied (*Mann-Whitney-U-Test*,  $p = 0,427$ ).

Die Vitalparameter zeigten folgende Werte:

	Hypothermiegruppe n = 44	Nicht-Kühlungsgruppe n = 19
<b>Herzfrequenz (/min)</b>	140 $\pm$ 23 [100 - 190]	148 $\pm$ 17 [114 - 176]
<b>Mittlerer arterieller Druck</b>	44 $\pm$ 11 [23 - 66]	43 $\pm$ 8 [29 - 60]
<b>Systolikum</b>	61 $\pm$ 12 [38 - 83]	59 $\pm$ 7 [47 - 70]
<b>Diastolikum</b>	35 $\pm$ 12 [15 - 59]	34 $\pm$ 9 [18 - 50]
<b>Rektal-Temperatur (°C)</b>	35,2 $\pm$ 1,6 [32,1 – 37,8]	36,5 [IQR 35,9 – 36,6] Mittelwert 36,1 $\pm$ 1,3 Spannweite 32,4 – 38,0 95%-KI 35,5 – 36,7

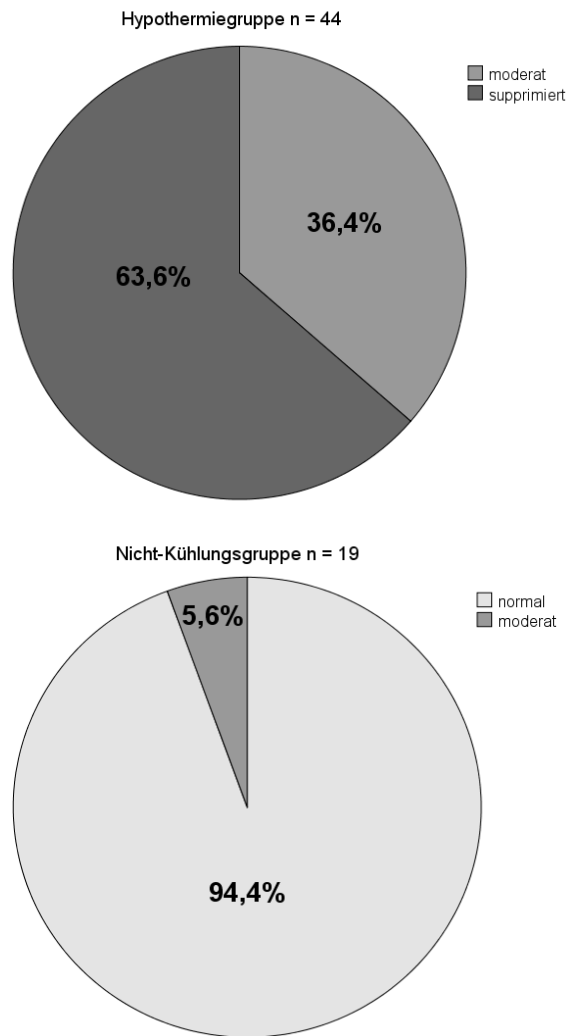
**Tab. 22:** Vitalparameter bei Aufnahme

Die Rektaltemperatur war signifikant unterschiedlich in den beiden Gruppen

(*Mann-Whitney-U-Test*,  $p^{**} = 0,009$ ). Die anderen Parameter unterschieden sich nicht signifikant (*Welch-Test*,  $p_{\text{Herzfrequenz}} = 0,112$ ; *T-Test*,  $p_{\text{MittlererArteriellerDruck}} = 0,814$ ; *Welch-Test*,  $p_{\text{Systolikum}} = 0,557$ ; *T-Test*,  $p_{\text{Diastolikum}} = 0,644$ ).

Zügig nach Aufnahme wurde ein aEEG abgeleitet. In der Hypothermiegruppe wiesen 16 Neugeborene (36,4%) ein moderat abnormes und 28 (63,6%) ein supprimiertes aEEG auf.

In der Nicht-Kühlungsgruppe zeigten 17 Kinder (94,4%; n=18) einen normalen Befund, eines präsentierte ein moderat abnormes aEEG. Bei einem ungekühlten Kind war eine Ableitung des aEEGs nicht möglich, da es nach Vakuumextraktion ein ausgeprägtes Kephalhämatom aufwies.



**Abb. 14:** aEEG nach Aufnahme

Das abgeleitete aEEG in der Nicht-Kühlungsgruppe war signifikant besser im Vergleich zur Kühlungsgruppe ( $p^{***} < 0,001$ , Fisher-Exakt-Test).

Neurologische Auffälligkeiten bei Aufnahme zeigten sich in Form von Hyperexzitabilität bei 3 der Gekühlten (6,8%) sowie 5 der Ungekühlten (26,3%). Klinische Krampfanfälle wiesen am ersten Lebenstag 12 Kinder in der Hypothermiegruppe (27,9%; n=43) beziehungsweise 2 in der Nicht-Kühlungsgruppe (10,5%) auf. Ein Verdacht bestand bei 7 der Gekühlten (16,3%; n=43) sowie einem der Ungekühlten (5,3%).

Aufgrund der häufigen Gabe von Sedativa vor Aufnahme kann davon ausgegangen werden, dass einige neurologische Auffälligkeiten dadurch maskiert wurden.

#### **4.5 Bildgebung innerhalb der ersten Lebenstage**

##### **Zerebraler Ultraschall**

In der Hypothermiegruppe zeigten sich bei einem Patient eine Parenchymblutung (2,3%), bei 17 (38,6%) Anzeichen eines Hirnödems und bei 27 (61,4%) eine Luxusperfusion. In der Nicht-Kühlungsgruppe präsentierte ein Kind eine Parenchymblutung (5,6%; n=18). Ein Neugeborenes wies Anzeichen eines Hirnödems auf, 7 (38,9%; n=18) eine Luxusperfusion und ein Kind eine zerebrale Malformation in Form einer Balkenagenesie, Erweiterung der Seitenventrikelhörner und des 3. Ventrikels sowie einer Kolpozephalie.

##### **Echokardiographie**

In der Echokardiographie zeigte sich bei 8 Gekühlten (18,2%) eine pulmonale Hypertension in den ersten Lebenstagen, bei 2 (4,5%) bestand der Verdacht. Bei den Ungekühlten konnte eine pulmonale Hypertension in einem Fall (11,1%; n=9) nachgewiesen werden, in einem weiteren Fall bestand bei verkürzter Akzelerationszeit und erhöhtem pulmonalem Widerstand der Verdacht.

Einen persistierenden Ductus arteriosus Botalli mit Rechts-Links- und / oder Kreuzshunt präsentierten 9 der gekühlten (26,5%; n=34) sowie keines der ungekühlten Neugeborenen.

#### **4.6 Daten der therapeutischen Hypothermie**

##### **Ausschluss von der Therapie**

Nach Prüfung der Kriterien wurden 25 der 69 asphyktischen Neugeborenen (36,2%) nicht zur Therapie zugelassen. Die Gründe hierfür sind in nachstehender Tabelle aufgelistet.

	<b>Ungekühlte Patienten n = 25</b>
<b>Gestationsalter &lt; 35. Schwangerschaftswoche</b>	1 (4%)
<b>Therapiebeginn innerhalb 6 Stunden nicht möglich*</b>	3 (12%)
<b>Unauffälliges aEEG</b>	17 (70,8%; n=24)
<b>Fehlende klinische Zeichen</b>	2 (8%)
<b>Akuter Behandlungsbedarf</b>	3 (12%)
<b>Nicht zu stabilisierender Kreislauf</b>	1 (4%)

**Tab. 23:** Ursachen eines Therapieausschlusses

\*In einem Ausnahmefall ist die therapeutische Hypothermie mehr als 6 Stunden nach dem Asphyxie-Ereignis begonnen worden (Therapiebeginn: 7 Stunden 23 Minuten).

Die Tabelle beinhaltet Mehrfachnennungen.

Insgesamt sind 25 der 69 zuverlegten asphyktischen Neugeborenen nicht gekühlt worden.

Hiervon wurden 19 Neugeborene aufgrund fehlender klinischer Zeichen oder eines unauffälligen amplituden-integrierten Elektroenzephalogramms von der Behandlung ausgeschlossen (Nicht-Kühlungsgruppe). Neurologische Auffälligkeiten in Form klinischer Krampfanfälle innerhalb der ersten 3 Lebenstage zeigten 5 der 19 (26,3%) Neugeborenen, die aufgrund eines unauffälligen aEEGs oder fehlender klinischer Anzeichen nicht gekühlt worden waren.

Die weiteren 6 ungekühlten Neugeborenen wurden im Vergleich der Hypothermie-(n=44) zur Nicht-Kühlungsgruppe (n=19) nicht berücksichtigt. Drei dieser 6 Neugeborenen sind zu spät zuverlegt worden. Sie wurden erst nach 6 Stunden 10 Minuten, 6 Stunden 34 Minuten und 7 Stunden 55 Minuten aufgenommen und daher nicht gekühlt. Eines dieser Kinder kam zusätzlich im Alter von 34+4 Gestationswochen zur Welt. In zwei weiteren Fällen bestand akuter Behandlungsbedarf in Form eines hämorrhagischen Infarktes der Arteria cerebri media und des Kleinhirns sowie ein Kompartmentsyndrom der Hand nach Paravasat eines TRIS-Puffers. Bei einem Neugeborenen kam es aufgrund einer Gefäßruptur bei Insertio velamentosa zu einer nicht stabilisierbaren Kreislaufsituation. Dieses Kind verstarb innerhalb der ersten Lebensstunden.

### **Zeitpunkt des Therapiebeginns**

Durchschnittlich wurde die Therapie 4 Stunden 10 Minuten  $\pm$  1 Stunde 21 Minuten nach dem Asphyxie-Ereignis begonnen (Spannweite 1 Stunde 53 Minuten - 7 Stunden 13

Minuten). In einem Fall wurde die Hypothermie-Behandlung später als 6 Stunden und zwar 7 Stunden 23 Minuten nach dem asphyktischen Ereignis begonnen.

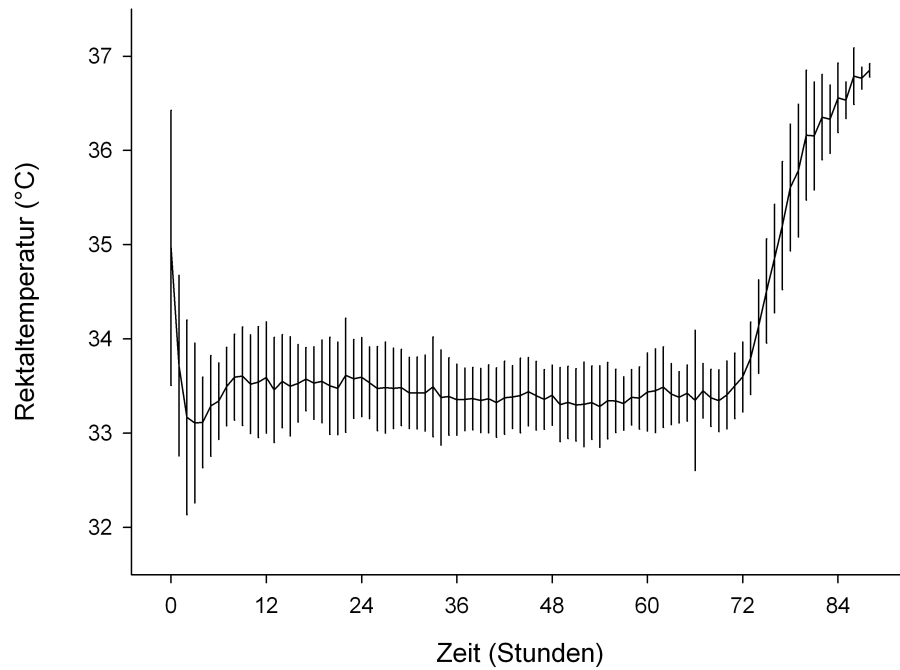
### **Temperaturverlauf**

Um den Temperaturverlauf durch die frühzeitige Erwärmung nicht zu verfälschen, werden hierbei nur die 38 Neugeborenen betrachtet, die durchgehend über 72 Stunden gekühlt wurden.

Die durchschnittliche Rektal-Temperatur bei Therapiebeginn betrug  $35,0 \pm 1,5^{\circ}\text{C}$ . Die Spannweite verlief zwischen  $31,8$  und  $37,8^{\circ}\text{C}$ . Unter der Kühlungsphase stieg die Temperaturkurve bis auf einen Höchstwert von durchschnittlich  $34,4 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  (Spannweite  $33,8 - 35,7$ ) und fiel auf einen medianen Tiefstwert von  $32,5^{\circ}\text{C}$  (IQR  $32,2 - 32,7$ ; Mittelwert  $32,3 \pm 0,7$ ; Spannweite  $29,6 - 33,4$ ; 95%-KI  $32,1 - 32,6$ ).

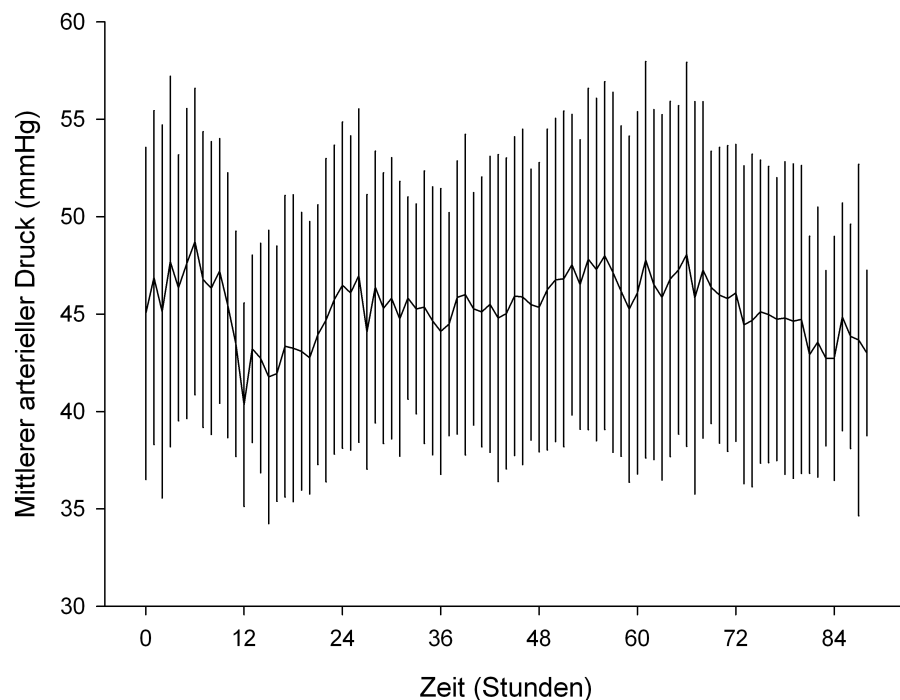
Im Median dauerte es 1,5 Stunden bis zum Erreichen der Zieltemperatur von  $33,5^{\circ}\text{C}$  ( $33 - 34^{\circ}\text{C}$ ) (IQR  $0,5 - 2,5$ ; Mittelwert  $1,6 \pm 1,75$ ; Spannweite  $0 - 10$ ; 95%-KI  $1,0 - 2,2$ ). 22 der gekühlten Neugeborenen (57,9%) präsentierten während der Kühlung zeitweise Temperaturen oberhalb sowie 33 Patienten (86,8%) unterhalb des Zielbereiches. Die Überschreitung der Zieltemperatur lag im Median bei 5 Stunden (IQR  $3 - 6$ ; Mittelwert  $5,5 \pm 4$ ; Spannweite  $1 - 20$ ; 95%-KI  $4 - 7$ ) sowie die Unterschreitung bei 4 Stunden (IQR  $2 - 7$ ; Mittelwert  $5 \pm 4$ ; Spannweite  $1 - 18$ ; 95%-KI  $3 - 6$ ). 4 Neugeborene präsentierten bei Kühlungsbeginn eine Körpertemperatur unterhalb des Zielbereiches.

Im Folgenden werden die durchschnittlichen Werte der Rektal-Temperatur, des mittleren arteriellen Druckes, der Herzfrequenz sowie des Basendefizites während der therapeutischen Hypothermie sowie anschließender Aufwärmphase betrachtet.



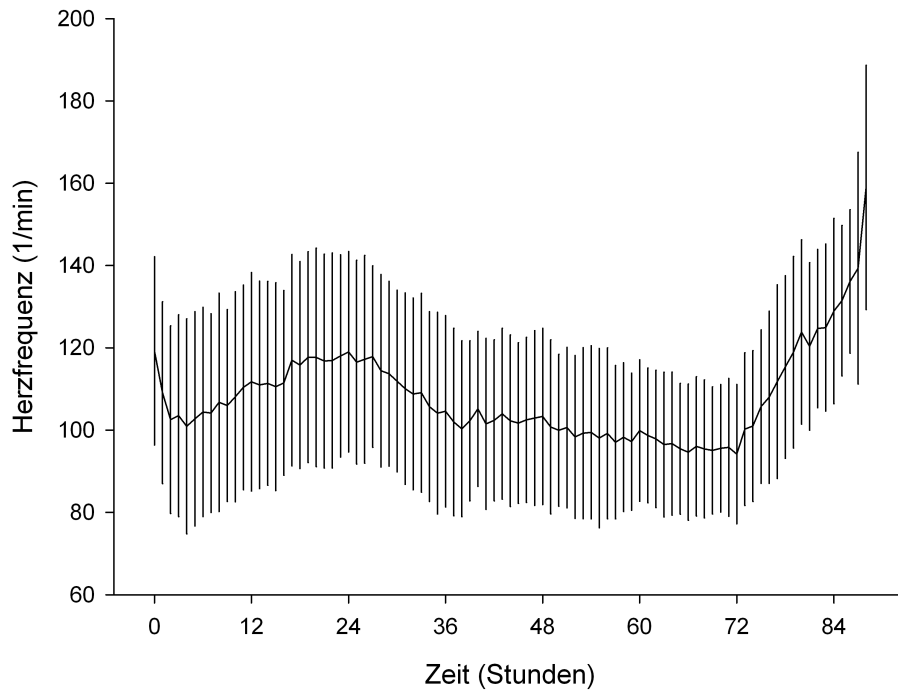
**Abb. 15:** Durchschnittliche Rektaltemperatur

Die Temperaturkurve veranschaulicht die Rektaltemperatur im Kühlungsintervall mit anschließender Aufwärmphase. Der Zielbereich während der Kühlung lag zwischen 33 und 34 °C.



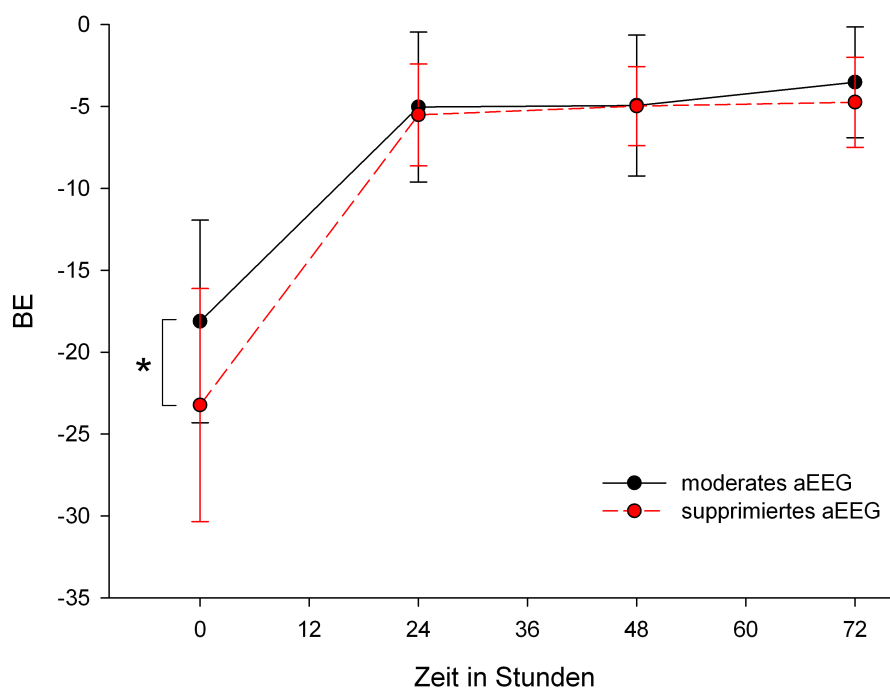
**Abb. 16:** Durchschnittlicher mittlerer arterieller Druck

Die Kurve visualisiert den Abfall des mittleren arteriellen Druckes im Kühlungsintervall initial auf einen minimalen Mittelwert von 40,3 mmHg. Im Verlauf steigt dieser wieder an.



**Abb. 17:** Durchschnittliche Herzfrequenz

Die Kurve illustriert den Verlauf der Herzfrequenz unter Kühlung und anschließender Aufwärmphase.



**Abb. 18:** Basendefizit unter therapeutischer Hypothermie

Es wurde das schlechteste Basendefizit vor Therapiebeginn sowie das Basendefizit nach 24, 48 und 72 Stunden ausgewertet. Hierbei wurden die Patienten mit moderat oder supprimiertem aEEG getrennt betrachtet. Die BE-Werte vor Therapiebeginn waren in der Gruppe mit moderatem aEEG signifikant höher als in der Gruppe mit supprimiertem aEEG ( $p_{\text{schlechtester BE vor Therapiebeginn}} = 0,033$ ,  $T$ -Test). Unter Therapie bestand kein signifikanter Unterschied mehr.

**Ereignisse unter therapeutischer Hypothermie**

Neben der Hirnschädigung wiesen alle gekühlten Neugeborenen in mindestens einem weiteren Organsystem Störungen auf, was sich in kardialen Störungen, pulmonaler Hypertension, Gerinnungsstörungen, Nierenfunktionsstörungen, Infektionszeichen, Leberenzymanstieg, Hyponatriämie und Polyglobulie äußerte.

**Kardiale Ereignisse unter Therapie**

Zu nomotopen Reizbildungsstörungen kam es in 9 der Fälle (20,9%; n=43) mit einer niedrigsten Herzfrequenz zwischen 90 - 80/min und 19 (44,2%; n=43) mit einer Herzfrequenz < 80/min. Die niedrigste Herzfrequenz lag bei 57/min.

Ein inotroper Support aufgrund einer arteriellen Hypotonie war bei 40 Neugeborenen (90,9%) nötig. Im Median wurden Katecholamine über eine Dauer von 2 Tagen 10 Stunden verabreicht (IQR 33 – 89 Stunden; Mittelwert 3 Tagen 1 Stunde ± 3 Tage 2 Stunden; Spannweite 12,5 Stunden – 18 Tage 3 Stunden; 95%-KI 2 Tage 1 Stunde – 4 Tage 2 Stunden).

EKG-Veränderungen zeigten sich in Form von zwei peripheren Niedervoltage (4,5%), 6 pathologisch verlängerten QT-Zeiten (13,6%), jeweils einer supraventrikulärer Extrasystolie (2,3%), eines AV-Blockes Grad I (2,3%) sowie eines totalen AV-Blocks (2,3%). Letzteres führte zur vorzeitigen Wiederwärmung vor Abschluss der 72-stündigen Kühlung.

Der kardiorespiratorische Zustand eines Neugeborenen verschlechterte sich unter Therapie so sehr, dass eine Herzdruckmassage angewandt werden musste.

In einem Fall kam es zu einer kardiorespiratorischen Insuffizienz. Dies bedingte ebenfalls eine vorzeitige Wiedererwärmung.

**Pulmonale Hypertension unter Therapie**

Bei 9 Neugeborenen (20,5%) kam eine pulmonale Hypertension unter Therapie vor. In einem weiteren Fall bestand ein Verdacht. Der Zeitpunkt des Auftretens blieb in diesem Fall aufgrund der ungenauen Datenlage unklar. Aus diesen Gründen ist dieses Ereignis nicht gewertet worden.

**Gerinnungsstörung unter Therapie**

In 34 Fällen (82,9%; n=41) trat eine plasmatische Gerinnungsstörung auf sowie in 29 Fällen (70,7%; n=41) eine Thrombozytopenie. Zu einer Blutung kam es bei 5 der Gekühlten (11,4%). 8 Neugeborene (18,2%) erhielten ein Thrombozytenkonzentrat, 13 (29,5%) Fresh-Frozen-Plasma, 4 (9,1%) Kybernin und eines (2,3%) Humanalbumin.



Drei der 34 Neugeborenen mit plasmatischer Gerinnungsstörung wurden deswegen vorzeitig wiedererwärmt.

#### **Nierenfunktionsstörung unter Therapie**

Eine Anurie zeigte sich bei 15 Kindern (41,7%; n=36), eine Oligurie bei 21 (58,3%; n=36) und eine Hämaturie bei 4 (11,1%; n=36).

Ein Kreatinin-Anstieg über 1,2 mg/dl ereignete sich in 7 Fällen (17,1%; n=41).

#### **Infektionszeichen unter Therapie**

In 9 Fällen (22,0%; n=41) kam es zu einem CRP-Anstieg  $\geq 2$  mg/dl. In keinem Fall konnte eine positive Blutkultur nachgewiesen werden.

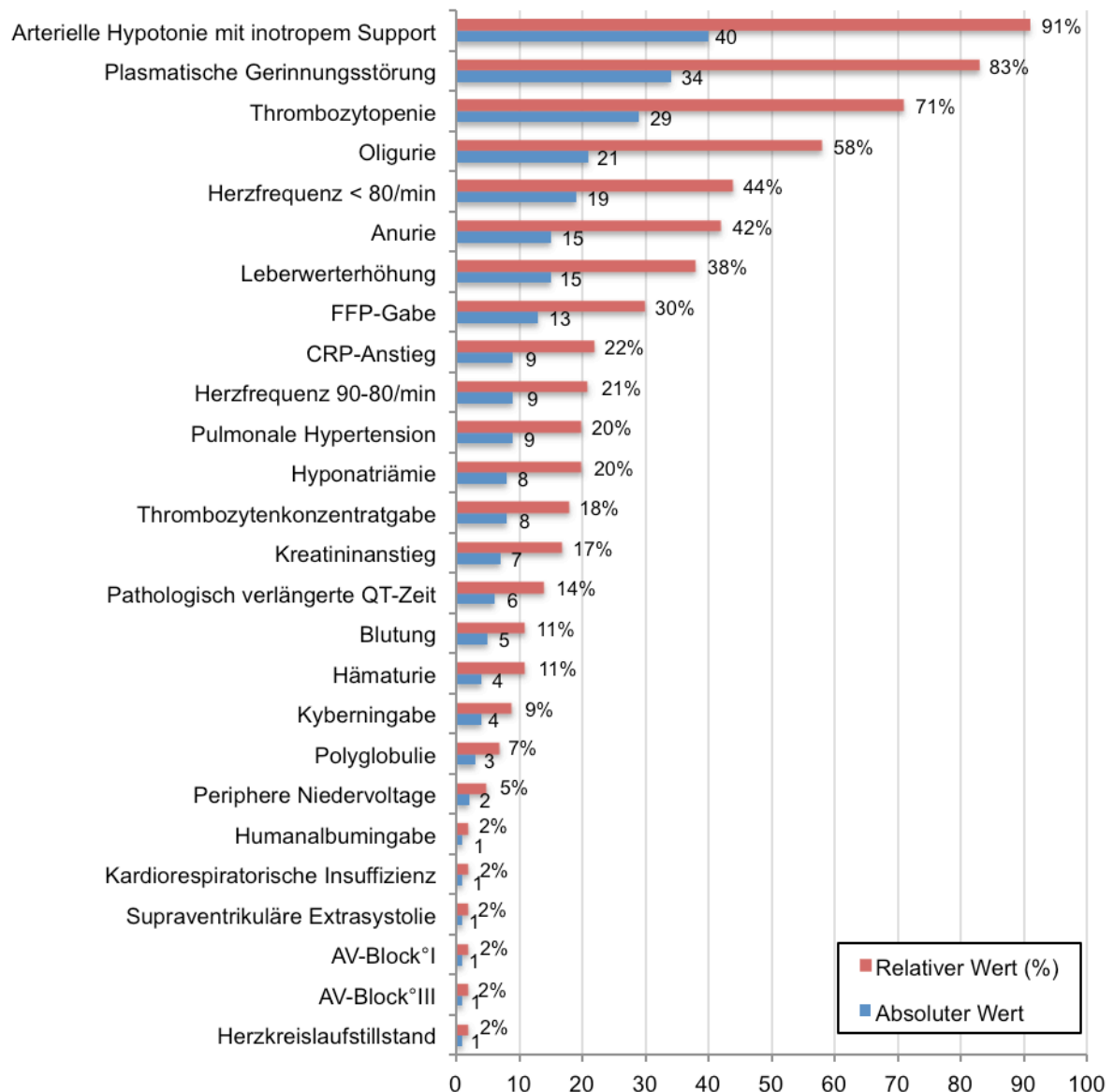
#### **Erhöhte Leberwerte, Hyponatriämie und Polyglobulie unter Therapie**

Bei 15 der Neugeborenen (38,5%; n=39) zeigten sich erhöhte Leberwerte von AST  $> 200$  IU und / oder ALT  $> 100$  IU (Spannweite AST: 209 – 5586 / ALT: 128 – 1783) und bei 8 (19,5%; n=41) eine Hyponatriämie  $< 130$  mmol/l (Spannweite 112 – 128).

Eine Polyglobulie ereignete sich bei 3 Neugeborenen (6,8%), wobei sich bei zweien zudem eine periphere Zyanose entwickelte. In einem Fall führte dies zu einer vorzeitigen Erwärmung.

#### **Klinische Krampfanfälle unter Therapie**

Das Auftreten klinischer Krampfanfälle konnte aufgrund der retrospektiven Datenlage dem 72-stündigen Kühlungszeitraum nicht eindeutig zugeordnet werden. Da die Neugeborenen während der Kühlung eine Analgosedierung bekamen, lässt sich nicht ausschließen, dass einige neurologische Ereignisse hierdurch zudem maskiert wurden. In 10 Fällen (22,7%) bestand hierfür ein Verdacht. 15 Neugeborene (34,9%; n=43) erhielten während der Kühlung antikonvulsiv wirksame Medikamente. Aufgrund der ungenauen Daten wird dieser Punkt in der folgenden Grafik nicht berücksichtigt.



**Abb. 19:** Aufgetretene Ereignisse unter therapeutischer Hypothermie

Ein hoher Anteil der beobachteten Symptome während der Kühlungsbehandlung bezog sich auf die Blutgerinnung und Nierenfunktion oder war kardiorespiratorischer Natur. Ein Zusammenhang zwischen der Kühlung und diesen Ereignissen ist jedoch hier nicht belegbar, da das Krankheitsbild der Asphyxie an sich diese Phänomene beinhaltet.

### Abbruch der Therapie

Wie bereits beschrieben, wurden 6 der 44 anfänglich gekühlten Neugeborenen (13,6%) aufgrund lebensbedrohlicher Symptome frühzeitig der Therapie entzogen.

In drei Fällen musste die Kühlung aufgrund einer Gerinnungsproblematik beendet werden. Hierbei handelte es sich um plasmatische Gerinnungsstörungen in Form von disseminierter intravasaler Gerinnung. Eines der Neugeborenen wies zusätzlich eine Thrombozytopenie und Hepatopathie auf. Der Abbruch erfolgte in diesen drei Fällen

sehr zügig 3 Stunden 45 Minuten, 4 Stunden 30 Minuten und 5 Stunden nach Therapiebeginn.

Jeweils ein weiteres Neugeborenes wurde aufgrund einer peripheren Zyanose der Extremitäten bei Polyglobulie nach 20 Stunden 10 Minuten, eines angesichts eines totalen AV-Blocks nach 8 Stunden 10 Minuten und eines wegen einer schwierigen Beatmungs- und Kreislagsituation am dritten Lebenstag vorzeitig wiedererwärmt.

#### **4.7 Zustand bei Entlassung oder Verlegung**

Zur differenzierten Betrachtung des Zustandes bei Entlassung oder Verlegung wird die Hypothermiegruppe in die Gruppe der für 72 Stunden durchgehend gekühlten Patienten (n=38) und die Gruppe der vorzeitig wiedererwärmten Patienten (n=6) unterteilt.

##### **Mortalität**

Die häufigste Ursache der aufgetretenen Todesfälle war die Beendigung lebenserhaltender Maßnahmen aufgrund des Wunsches der Eltern bei mangelnder Verbesserung des schwer abnormen neurologischen Zustandes des Neugeborenen, verbunden mit einer dramatischen Entwicklungsprognose.

Unter den durchgehend gekühlten Patienten verstarben 7 (18,4%) zwischen dem 8. und 41. Lebenstag. Fünf von ihnen hatten bei Aufnahme ein supprimiertes aEEG, zwei ein moderat abnormes aEEG präsentiert. Bei einem dieser Kinder wurde nach anschließender Obduktion eine spinale Hypoplasie der Seitenstrangsysteme entdeckt, welche als Hinweis auf eine intrauterine Schädigung im III. Trimenon gilt. Dieses Kind wies bei Aufnahme ein moderat abnormes aEEG auf und war am 12. Lebenstag verstorben. Bei einem weiteren dieser Kinder wurde ein Panhypopituitarismus entdeckt, es präsentierte bei Aufnahme ein moderat abnormes aEEG und verstarb am 19. Lebenstag. Der Hypocortisolismus im Rahmen des Panhypopituitarismus wird als Ursache eines plötzlichen Atemnotsyndroms mit Reanimationsbedarf und eines Kreislaufversagens begünstigend betrachtet.

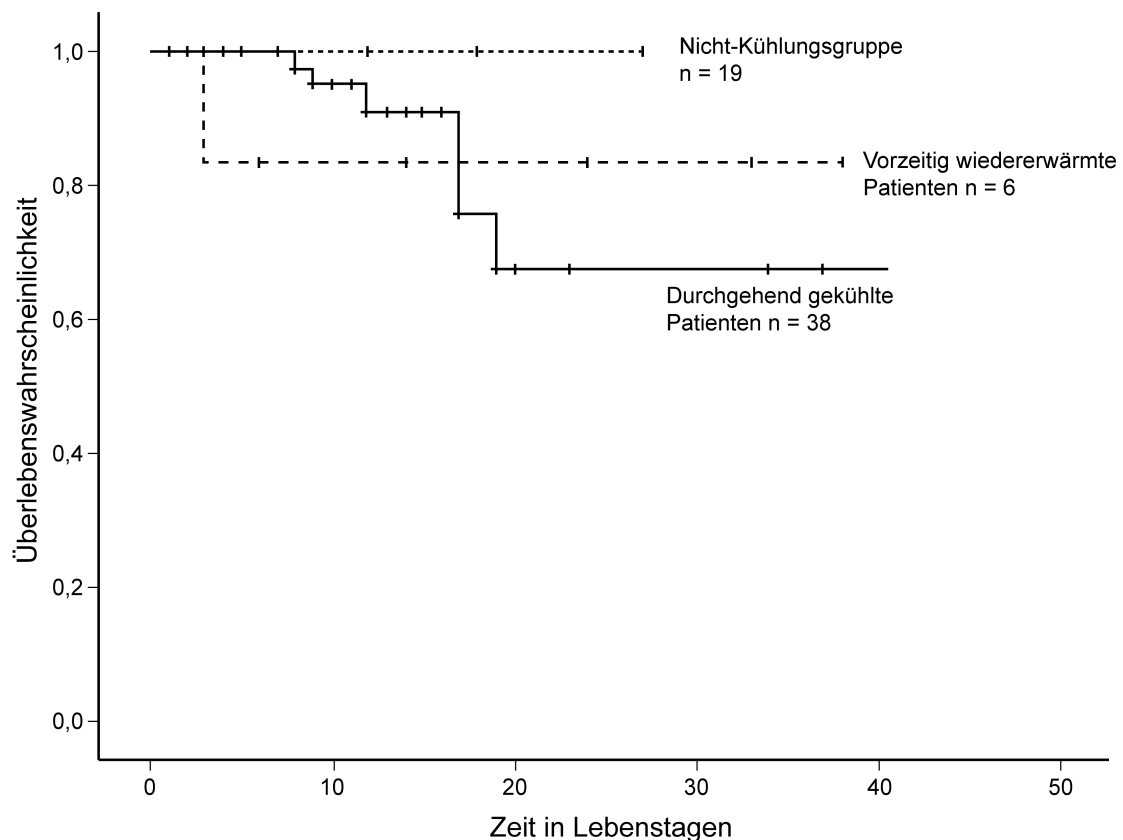
Von den vorzeitig wiedererwärmten Neugeborenen verstarb eines am dritten Lebenstag. Es präsentierte ein supprimiertes aEEG bei Aufnahme. Die Behandlung musste aufgrund einer plasmatischen Gerinnungsstörung abgebrochen werden.

In der Nicht-Kühlungsgruppe verstarb kein Kind.

Patient	aEEG	TH für 72h	TH abgebrochen	Verstorben	Befund
1	supp.	+	-	17. LT	-
2	mod.	+	-	12. LT	Hypoplasie Seitenstrangsystem
3	mod.	+	-	19. LT	Panhypopituitarismus
4	supp.	+	-	9. LT	-
5	supp.	+	-	17. LT	-
6	supp.	+	-	41. LT	-
7	supp.	+	-	8. LT	-
8	supp.	-	+	3. LT	-

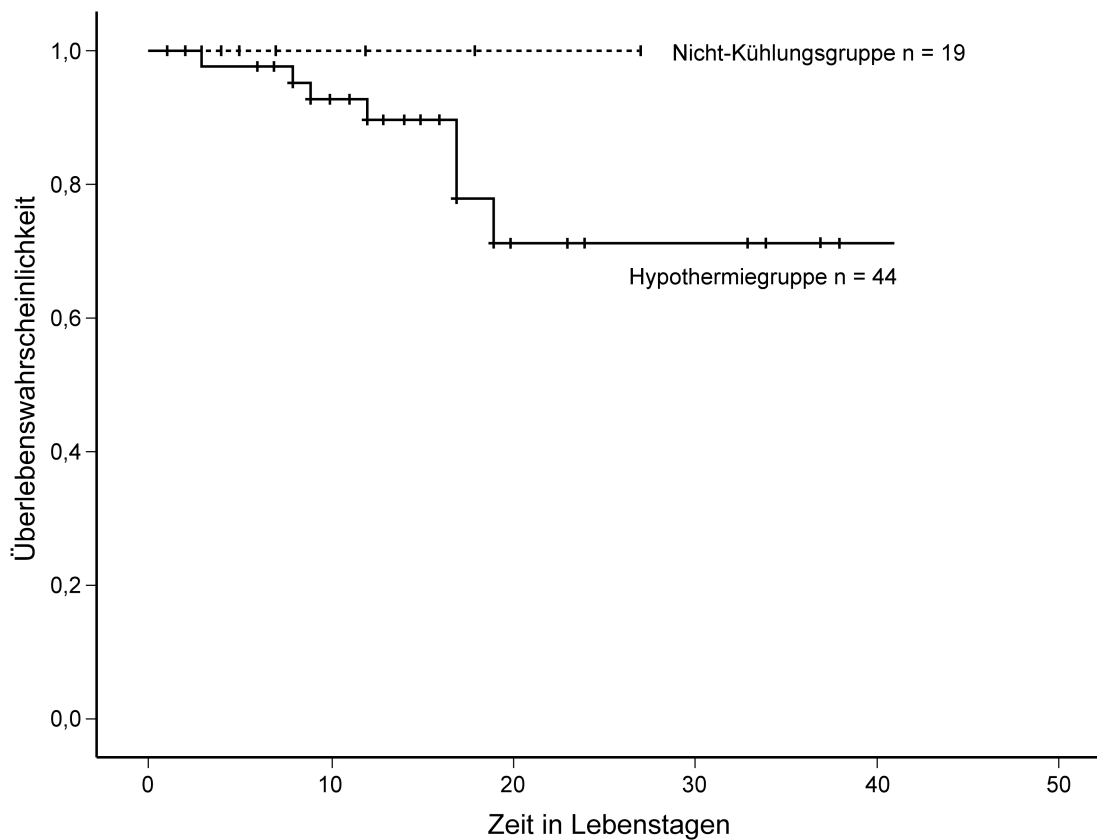
**Tab. 24:** Mortalität

aEEG = amplituden-integriertes Elektroenzephalogramm; TH = therapeutische Hypothermie; mod. = moderat; supp. = supprimiert; LT = Lebenstag.

**Abb. 20:** Überlebenswahrscheinlichkeit der durchgehend gekühlten, der vorzeitig wiedererwärmten und der nichtgekühlten Patientengruppe.

Die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier veranschaulicht die Mortalität in drei Gruppen: Gruppe der für 72 Stunden gekühlten Neugeborenen, Gruppe der vorzeitig wiedererwärmten Patienten,

Nicht-Kühlungsgruppe. Die Mortalitätsrate unterschied sich in den Gruppen nicht signifikant (*Log-Rank-Test*,  $p = 0,628$ ).



**Abb. 21:** Überlebenswahrscheinlichkeit der Hypothermiegruppe (Durchgehend gekühlte und vorzeitig wiedererwärmte Patienten) sowie der Nicht-Kühlungsgruppe.

Die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier veranschaulicht die Mortalität in der Hypothermiegruppe und der Nicht-Kühlungsgruppe. Die Mortalitätsrate unterschied sich in den Gruppen nicht signifikant (*Log-Rank-Test*,  $p = 0,340$ ).

### Respiratorischer Zustand

Im Falle einer infausten Prognose erfolgte in Rücksprache mit den Eltern und auf deren Wunsch eine elektive Extubation (bei bestehender maschineller Beatmung) und Beendigung lebenserhaltender Maßnahmen.

Die Extubation erfolgte bei den 38 durchgängig gekühlten Neugeborenen im Median am 6. Lebenstag (IQR 5 - 7; Mittelwert  $6 \pm 1$ ; Spannweite 4 - 10; 95%-KI 6 - 7). Die elektiven Extubationen, die auf elterlichen Wunsch hin bei infauster Prognose kurz vor dem Tod stattfanden, wurden hierbei nicht berücksichtigt. Stabil in Raumluft waren bei Entlassung 31 Neugeborene (81,6%) - durchschnittlich wurde dies am 7. Lebenstag erreicht (Standardabweichung 2; Spannweite 1 - 13). Die anderen 7 Gekühlten

(18,4%) verstarben, sie wurden kurz vor ihrem Tod elektiv extubiert und waren zu keinem Zeitpunkt stabil in Raumlufte.

Die vorzeitig erwärmten Neugeborenen wurden am 7., 12., 15. und 17.LT extubiert. Stabil in Raumlufte waren 5 (83,3%) am 1., 11., 17., 18. und 30. Lebenstag. Eines war niemals stabil in Raumlufte, es wurde elektiv vor seinem Tod extubiert.

In der Nicht-Kühlungsgruppe kam es im Median am 2. Lebenstag zur Extubation (IQR 1 - 3; Mittelwert  $3 \pm 4$ ; Spannweite 1 – 15; 95%-KI 0 - 6). 13 (76,5%; n=17) waren im Median am 2. Lebenstag stabil in Raumlufte (IQR 1 – 3; Mittelwert  $3 \pm 3$ ; Spannweite 1 – 9; 95%-KI 1 – 4). 3 Kinder (17,6%; n=17) präsentierten noch gelegentlich Sättigungsabfälle bei Entlassung. Ein Kind war bei Verlegung noch nicht stabil in Raumlufte.

Die 44 gekühlten Neugeborenen benötigten im Vergleich zur Nicht-Kühlungsgruppe signifikant länger bis sie extubiert werden konnten oder stabil in Raumlufte waren (*Mann-Whitney-U-Test*,  $p^{***}<0,001$ ).

### **Ernährungszustand**

Die zu kühlenden Neugeborenen erhielten eine Magensonde. Bei 22 der durchgehend gekühlten Neugeborenen (61,1%; n=36) war sie bei Entlassung oder Verlegung bereits entfernt worden. Dies geschah im Median am 11. Lebenstag (IQR 8 - 13; Mittelwert  $12 \pm 5$ ; Spannweite 6 – 23; 95%-KI 10 – 14). Bei den vorzeitig Wiedererwärmten wurde sie bei zweien vor Entlassung / Verlegung am 3. und 13. Lebenstag gezogen. 15 (78,9%) der Ungeköhlten erhielten eine Magensonde, welche bei 9 Kindern (60%) im Median am 2. Lebenstag (IQR 2 – 5; Mittelwert  $3 \pm 3$ ; Spannweite 1 – 9; 95%-KI 1 – 5) gezogen worden war.

Elektiv entfernte Magensonden bei Kindern mit infauster Prognose wurden nicht berücksichtigt.

Ein vollständiger Nahrungsaufbau wurde bei 29 der durchgehend gekühlten Neugeborenen (76,3%) vor Entlassung erreicht. Dies gelang im Median am 8. Lebenstag (IQR 7 - 10; Mittelwert  $9 \pm 2$ ; Spannweite 6 – 14; 95%-KI 8 – 9). Bei den restlichen 9 Kindern (23,7%) konnte dies nicht erzielt werden, wobei hiervon 7 verstarben.

Von den frühzeitig wiedererwärmten Kindern wurde nur bei dem verstorbenen Kind kein vollständiger Nahrungsaufbau erreicht. Der Aufbau der übrigen 5 Kinder gelang am 4., 6., 11., 18. und 23. Lebenstag.

Unter den Ungekühlten erlangten 14 (77,8%; n=18) den vollständigen Nahrungsaufbau – im Median am 3. Lebenstag (IQR 2 – 6; Mittelwert  $5 \pm 5$ ; Spannweite 1 – 20; 95%-KI 2 – 8).

Muttermilch ad libitum, d.h. nach Belieben bekamen 19 der durchgängig Gekühlten (50%) im Median am 11. Lebenstag (IQR 9 – 14; Mittelwert  $13 \pm 5$ ; Spannweite 7 – 24; 95%-KI 10 – 15), 4 der vorzeitig Wiedererwärmten (66,7%) am 4., 13., 16. und 31. Lebenstag und 11 der Ungekühlten (64,7%; n=17) im Median am 2. Lebenstag (IQR 2 – 5; Mittelwert  $4 \pm 3$ ; Spannweite 2 – 11; 95%-KI 2 – 6).

Die Verstorbenen erhielten zu keinem Zeitpunkt Muttermilch ad libitum.

Die Neugeborenen der Hypothermiegruppe (n=44) erreichten signifikant später die Entfernung der Magensonde, den vollständigen Nahrungsaufbau sowie die Gabe von Muttermilch ad libitum (*Mann-Whitney-U-Test*,  $p^{***} < 0,000$ ).

### **Krampfanfälle**

3 der durchgehend gekühlten Neugeborenen (9,7%; n=31) präsentierten Krampfanfälle, welche nach Entlassung antikonvulsiv behandelt werden mussten. Bei den frühzeitig erwärmten Kindern gab es keinen Fall. Unter den ungekühlten Neugeborenen waren es 2 (10,5%).

## 5. Diskussion

Bevor auf den spezifischen Teil der Diskussion eingegangen wird, sollen zunächst kurz die grundsätzlichen Schwierigkeiten einer retrospektiven Arbeit erläutert werden. Da die entsprechende Thematik rückblickend anhand archivierter Akten untersucht wurde, bestand ein hohes Risiko einer ungenauen Datenlage. Eine prospektive Studie birgt den Vorteil, dass der Untersucher die zu erhebenden Daten im Voraus festlegt und hierdurch eine exaktere Datenerfassung gewährleistet werden kann. Dies ist dem Untersucher einer Retrospektive nicht möglich. Über Richtigkeit und Vollständigkeit der Daten hat er keinen Einfluss. Mittels einer retrospektiven Arbeit können Hypothesen aufgestellt oder gestärkt werden. Ein Beweis kann nicht geführt werden. Kausalzusammenhänge sind nicht eindeutig zu klären. Das vermeintliche Ergebnis könnte die vermeintliche Ursache bewirkt haben oder es besteht sogar eine dritte Ursache, die beides bewirkt hat. Man spricht hierbei von einem sogenannten Confounder (deutsch: Störfaktor) [242].

Retrospektiv analysiert wurden die Daten der Neugeborenen, die aufgrund einer perinatalen Asphyxie innerhalb des Zeitraumes Mai 2006 bis einschließlich Mai 2010 dem Haunerschen Kinderspital zuverlegt wurden. Betrachtet wurden nur die 69 asphyktischen Neugeborenen, die unmittelbar nach Geburt zur Abklärung einer möglichen Hypothermie-Behandlung überwiesen wurden. Bei Ankunft der asphyktischen Neugeborenen wurden die Ein- und Ausschlusskriterien für eine therapeutische Hypothermie geprüft. Zugelassen zur Kühlungstherapie wurden nur die Neugeborenen, die neben einem zeitlich zuzuordnenden Asphyxie-Ereignis alle der folgenden weiteren Zusatzkriterien aufwiesen: Mindestreife von 35 Gestationswochen, möglicher Therapiebeginn innerhalb von 6 Stunden, Vorliegen klinischer Anzeichen einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie nach der Sarnat-Klassifikation und ein moderat oder schwer abnormes amplituden-integriertes Elektroenzephalogramm. Ausgeschlossen von der Kühlung wurden Neugeborene, bei denen akuter Behandlungsbedarf aufgrund von Komplikationen oder angeborenen Erkrankungen bestand, kein stabiler Kreislauf zu etablieren war oder deren Geburtsgewicht unter 1800 Gramm lag. Bei 44 Neugeborenen wurde nach Bestätigung aller Kriterien umgehend mit der Kühlungsbehandlung begonnen. Mithilfe einer Kühlmatte wurde eine Ganzkörperkühlung auf eine rektale Zieltemperatur von 33 – 34°C durchgeführt. 38 dieser 44 Neugeborenen wurden durchgängig über einen Zeitraum von 72 Stunden gekühlt. Die übrigen 6 Neugeborenen wurden aufgrund des Auftretens lebensbedrohlicher Symptome vorzeitig wiedererwärmt. 25 der 69 asphyktischen



Neugeborenen wurden nicht gekühlt. Hiervon präsentierten 19 ein unauffälliges Elektroenzephalogramm und / oder fehlende klinische Zeichen einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie. Jeweils 3 weitere Neugeborene wurden später als 6 Stunden zuverlegt oder mussten aufgrund akuter Komplikationen behandelt werden. Diese 6 Patienten wurden im Vergleich der Hypothermie- zur Nicht-Kühlungsgruppe nicht berücksichtigt.

Seit den ermutigenden Ergebnissen mehrerer Hypothermie-Studien im Jahre 2005 [16,18,20], welche die Sicherheit und Effizienz der therapeutischen Hypothermie bei asphyktischen Neugeborenen aufzeigten, ist eine Randomisierung unter Einschluss einer Gruppe ohne Anwendung therapeutischer Hypothermie ethisch nicht mehr zu vertreten. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe können wir aus unseren Daten keine Beweise für die Sicherheit noch die Effektivität der Ganzkörperkühlung anführen. Jedoch lässt sich aus unseren Ergebnissen eine Aussage treffen über die praktische Durchführbarkeit der therapeutischen Hypothermie, Abbruchraten und ihren Verlauf.

Die Ergebnisse der Datenauswertung zeigen, dass die Ganzkörperkühlung mittels Kühlmatte gut durchführbar war. Die Handhabung der Kühlmatte stellte sich als einfach heraus. Jedoch erforderte die Regulation mittels manueller Temperatureinstellung einen hohen Zeitaufwand und engmaschige Kontrollen durch ein erfahrenes Pflegepersonal oder medizinische Fachkräfte. Die Zieltemperatur konnte im Großteil der Fälle in kurzer Zeit erreicht werden. Während der Kühlungsphase kam es jedoch bei beinahe allen der gekühlten Neugeborenen zu Temperaturschwankungen ausserhalb des Zielbereiches von 33-34°C. Die Schwankungen waren von moderatem Ausmaße.

Unter der Kühlung kam es bei allen Neugeborenen zu Störungen mindestens eines Organsystems. Das Ausmaß dieser Störungen erschien jedoch nur in wenigen Fällen so gravierend, dass ein vorzeitiger Therapie-Abbruch vonnöten war. Der Entschluss hierzu stellte eine subjektive klinische Entscheidung dar. Nur eines der vorzeitig wiedererwärmten Neugeborenen verstarb. Von den durchgehend gekühlten Neugeborenen verstarben 7 Patienten einige Tage nach Beendigung der Kühlung.

Ein direkter Kausal-Zusammenhang der aufgetretenen Ereignissen zur durchgeführten Kühlungsbehandlung konnte nicht belegt werden, da die beobachteten Phänomene ebenso Auswirkungen der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie darstellen könnten.

Aufgrund der retrospektiven Datenanlage und fehlenden Randomisierung war es nicht möglich, einen aussagekräftigen Vergleich der gekühlten zur ungekühlten

Patientengruppe aufzustellen. Weder die Sicherheit noch Effektivität der therapeutischen Hypothermie ließ sich hiermit beweisen beziehungsweise widerlegen.

Das Neonatal Institute of Child Health and Human Development (NICHD) erarbeitete im Mai 2005 sowie August 2010 mit einem Expertenteam noch unbeantwortete Fragen, welche zu lösen sind, bevor standardisierte Richtlinien festgelegt werden können [135,243]. Darauf basierend stellen sich für uns folgende Fragen:

### **Wer profitiert?**

Wir schlossen nur Neugeborene mit einem Geburtsgewicht über 1800 Gramm und einem Gestationsalter über 35 Schwangerschaftswochen ein. Fraglich bleibt, ob auch unreifere Frühgeborene oder Kinder mit geringerem Geburtsgewicht profitieren könnten oder ob das Risiko potentiell schädigender Auswirkungen einer Kühlung für diese Kinder zu groß wäre.

Ebenfalls ungeklärt ist, ab welchem Zeitpunkt nach dem asphyktischen Ereignis der Einsatz der therapeutischen Hypothermie eventuell nicht mehr von Nutzen ist. Es zeigte sich in tierexperimentellen Studien, dass je eher mit der Kühlung begonnen wurde, desto größer der neuroprotektive Nutzen war [133]. Nach der Empfehlung von Gunn et al. [11,132-134] ließen wir nur die Neugeborenen zur Hypothermiebehandlung zu, bei denen innerhalb von 6 Stunden nach dem asphyktischen Ereignis mit der Therapie begonnen werden konnte. In einem Ausnahmefall wurde nach über 7 Stunden mit der Kühlung begonnen. In den relevanten Hypothermie-Studien überschritt der Zeitpunkt des Kühlungsbeginns ebenfalls nicht den Zeitraum von 6 Stunden nach der Geburt oder dem asphyktischem Insult [15-22]. Das National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) führt derzeit eine randomisierte Studie durch, in der der Nutzen einer späten Hypothermiebehandlung 6 – 24 Stunden nach Geburt untersucht wird [244]. Iwata et al. zeigten zudem in einer Studie mit neugeborenen Schweinen auf, dass sich das therapeutische Fenster nach schwerster perinataler Asphyxie verkürzte [245]. Dies führt zu der Frage, ob schwer asphyktische Neugeborene aus diesem Grund eines schnelleren Therapiebeginns bedürfen.

Eingeschlossen wurden von uns zudem nur asphyktische Neugeborene, welche klinische Kriterien einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie vorwiesen. Hierbei

nutzten wir das Einteilungsschema nach Sarnat und Sarnat [71]. Zu beachten ist, dass die klinische Einschätzung einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie nicht unproblematisch ist. Die klinischen Anzeichen können sehr subtil sein, entwickeln sich oftmals erst nach einer bestimmten Zeit und können als Nebenwirkungen sedierender Medikation oder schwerer Systemerkrankungen missverstanden werden. Zusätzlich entscheidet das subjektive Können und die Erfahrung des zuständigen Arztes über die Qualität der klinischen Einschätzung [246,247]. Eine eindeutige Abgrenzung von anderen zugrundeliegenden Ursachen einer neonatalen Enzephalopathie ist schwierig [56,130]. In unserem Kollektiv wurde bei einem Kind der Nicht-Kühlungsgruppe eine Entzugssymptomatik bei Geburt beschrieben. Die Mutter war während der Schwangerschaft mit Polamidon substituiert worden. Eine Differenzierung von Symptomen der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie oder deren mögliche Überlagerung stellt in solch einem Fall eine Schwierigkeit dar. Dieses Kind wurde aufgrund eines unauffälligen aEEGs keiner Kühlungsbehandlung unterzogen, erhielt jedoch innerhalb der ersten Lebensstage Antikonvulsiva. Außerdem ist einer der Patienten, die aufgrund einer fehlenden Klinik nicht gekühlt worden waren, vor Aufnahme mit Sedativa behandelt worden. Eine Maskierung oder Vorspiegelung klinischer Symptome der perinatalen Asphyxie kann hierbei nicht ausgeschlossen werden.

Neben der klinischen Merkmale stellte überdies das Vorliegen eines moderat oder schwer abnormen amplituden-integrierten Elektroenzephalogramms nach der Einteilung von Naqueeb et al. [107] eine obligate Voraussetzung dar. Unsere Beobachtungen zeigten, dass 5 der 19 Patienten (26,3%), die aufgrund eines normalen Elektroenzephalogramms oder fehlender klinischer Zeichen von der therapeutischen Hypothermie ausgeschlossen worden waren, während der ersten 3 Lebensstage Anzeichen klinischer Krampfanfälle zeigten. Dies könnte darauf hindeuten, dass diese Patienten von der Behandlung hätten profitieren können. Zudem ist zu beachten, dass Antikonvulsiva vorübergehend zu einer Suppression des aEEGs führen können [108,110].

Die 7 relevanten Studien nutzten unterschiedliche Einschlusskriterien: Nur klinische Anzeichen einer Enzephalopathie [16,19,20,22], klinische Anzeichen und ein abnormer aEEG-Befund [15,18], klinische Anzeichen und ein abnormer aEEG- oder EEG-Befund [21]. Angesichts der nunmehr publizierten großen Studien ohne nennenswerte Nebenwirkungen wird aktuell am Dr. von Haunerschen Kinderspital ein eindeutig enzephalopathisches aEEG nicht mehr als obligates Einschlusskriterium verwendet.

Ungewiss bleibt auch, ob schwerstbetroffene Neugeborene tatsächlich profitieren. In der Meta-Analyse von Tagin et al. zeigte sich, dass die Kühlungsbehandlung Neugeborenen mit moderater Enzephalopathie einen höheren Nutzen brachte als jenen mit einer schweren Enzephalopathie. Um die Patienten im Vorfeld zu bestimmen, die von einer Kühlungsbehandlung nicht profitieren werden, ist es erforderlich, frühe Prädiktoren zu untersuchen [161].

### **Wie wird am besten gekühlt und aufgewärmt?**

Wir wählten eine rektale Zieltemperatur von 33 – 34°C und behielten diese, soweit keine potentiell lebensbedrohlichen Symptome auftraten, für 72 Stunden bei. Dies entsprach einer milden Hypothermie. Die großen Studien setzten eine milde Hypothermie von 33 – 35°C (rektal, ösophageal oder nasopharyngeal gemessen) für 48 – 72 Stunden ein. Es stellt sich die Frage, ob eine tiefere und / oder längere Kühlung einen noch höheren Nutzen bringen oder ob hierbei das Risiko den Nutzen übersteigen würde. In einer Tierstudie konnte nachgewiesen werden, dass eine Kühlung auf 32°C einen höheren neuroprotektiven Gewinn nach einem ischämischen Ereignis erzielte wie 34°C [248]. In einer weiteren tierexperimentellen Studie zeigte sich, dass nach einem Herzstillstand eine Kühlung auf eine Zieltemperatur von 34 – 36°C neuroprotektiv war, hingegen bei einer Zieltemperatur von 15°C schädigte [249]. Bei Erwachsenen empfiehlt die American Heart Association nach einem Herzstillstand eine Kühlung auf mild hypotherme Zielwerte von 32 – 34°C [226]. Die optimale Kühlungstemperatur bei Neugeborenenasphyxie bleibt jedoch unklar. Derzeit untersucht das National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) in einer Studie, ob eine tiefere (32°C) und / oder längere (120 Stunden) Kühlung effektiver vor zerebralen Folgeschäden schützt [250]. Wäre es zudem sinnvoll, nur Kinder mit schwerer hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie tiefer und länger zu kühlen? Sollte die Kühlungsmodalität an Reifealter, Ursache der HIE sowie Stadium der zerebralen Schädigung angepasst werden?

Es konnte in Studien gezeigt werden, dass die Hypothermie-Behandlung nur in einem begrenzten Zeitfenster von Nutzen und umso effektiver ist, desto eher sie begonnen wird [251]. Aus diesem Grund stellt sich die Frage, ob asphyktische Kinder bereits während oder sogar vor dem Transport in die weiterbehandelnde Klinik gekühlt werden sollten. Es ist bekannt, dass die perinatale Asphyxie temporär zu einer reduzierten Körpertemperatur des Neugeborenen führt [252]. Hierdurch besteht die Möglichkeit

passiv durch Unterbindung von Wärmemaßnahmen zu kühlen. Die große Körperoberfläche stellt einen zusätzlich begünstigenden Faktor dar. Reicht dies nicht aus, kann zugleich mit entsprechenden Hilfsmitteln aktiv gekühlt werden [15-17,19,253-255]. Unter den großen Studien kühlten Eicher et al. während des Transportes mithilfe von Eisbeuteln [16,17]. In der TOBY- und ebenfalls in der ICE-Studie (Infant Cooling Evaluation - Studie) wurde der Wärmestrahler ausgeschaltet und bei Bedarf Eisbeutel aufgelegt [15,19]. Es zeigte sich, dass die therapeutische Hypothermie mittels passiver und / oder aktiver Kühlung außerhalb eines Hypothermie-Zentrums durchgeführt werden konnte [15-17,19]. In der Studie von Fairchild et al. wurden die asphyktischen Neugeborenen bis zum Eintreffen des Transport-Teams passiv gekühlt. 40% der Kinder erreichten die Zieltemperatur nicht. Bei Übernahme des Transport-Teams wurde bei Bedarf eine aktive Kühlung vorgenommen. Bei einem Drittel der Patienten kam es zur Unterkühlung [253]. Hallberg et al. beschrieben ebenfalls das Risiko der Unterkühlung [254]. Um eine bessere Einhaltung der Zieltemperatur zu gewährleisten und das Risiko einer Unterkühlung zu minimieren, wird ein kontinuierliches Temperatur-Monitoring dringend angeraten [253,254]. O'Reilley et al. wiesen nach, dass der Einsatz eines speziellen Kühlapparates die besten Ergebnisse erzielte. So konnte die Zieltemperatur mittels dieses Apparates bei 84% der Neugeborenen während des Transportes erreicht werden. Mithilfe aktiver Kühlung in Form von Hilfsmitteln wie wassergefüllten Handschuhen gelang dies nur bei 47% der Patienten, mithilfe passiver Kühlung sogar nur bei 20% [256]. Derzeit bleibt unklar, ob und inwiefern bereits während des Transportes gekühlt werden sollte. Es besteht der Bedarf an weiterführenden Studien sowie der Entwicklung genauer Kühlungsprotokolle und adäquaten Trainings des durchführenden Personals.

Ebenso steht offen, welche Kühlungsmethode am effektivsten ist: die selektive Kühlung des Kopfes mit oder ohne Körperkühlung oder die alleinige Ganzkörperkühlung. Fünf der großen Studien setzten eine Ganzkörperkühlung ein [15-17,19-21], zwei eine selektive Kopfkühlung kombiniert mit einer Körperkühlung [18,22].

Laptook et al. verglichen das Temperaturverhalten oberflächlicher und tiefer Gehirnareale bei selektiver oder systemischer Kühlung an neonatalen Schweinen. Es zeigte sich, dass eine selektive Kühlung des Kopfes bei konstant gehaltener Körpertemperatur bedingt, dass periphere Gehirnareale stärker gekühlt wurden als zentrale Regionen. Dieser Temperaturgradient fiel unter Hypoxie um 50% ab. Bei systemischer Ganzkörperkühlung kam es hingegen zu keiner Temperaturdifferenz zwischen oberflächlichen und tiefen Gehirnregionen. Eine Hypoxie führte zu keiner Änderung. Beide Kühlungsmethoden zogen einen vergleichbaren Abfall von

zerebralem Blutfluss und Sauerstoffaufnahme nach sich [257]. Der zerebrale Temperaturgradient lässt sich durch eine Kombination von Kopf- und Körperkühlung reduzieren [257,258]. Dadurch werden tiefere Gehirnregionen besser gekühlt, zudem können extrem kalte Temperaturen des Kühlhelms vermieden werden, welche zu Kälteschäden der Kopfhaut oder lokalen Ödemen führen können [257-259]. Vorteil einer selektiven Kopfkühlung dagegen ist, dass sie eine höhere Körper- wie zerebrale Temperatur ermöglicht und somit potentielle Nebenwirkungen einer systemischen Hypothermie reduziert werden können [258]. Da jedoch bei hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie besonders die tiefer gelegenen Gehirnareale wie Thalamus und Basalganglien betroffen sind [260], entschieden wir uns für die Ganzkörperkühlung.

Die Technik der Ganzkörperkühlung beruht auf der Annahme, dass die zerebrale Temperatur nahe der Körpertemperatur liegt [1]. Wir legten die Neugeborenen unbedeckt – mit Ausnahme einer Windel – auf eine mit einem Baumwolltuch bedeckte auf 15°C vorgekühlte Kühlmatte (HICO-Polyurethan; HICO-Variotherm 550, HIRTZ & Co., Köln). Diese Kühlmatte kann durch eine zirkulierende Flüssigkeit manuell temperiert werden (15 - 39°C). Es wurde keine zusätzliche Wärme von außen zugeführt. Die rektale Zieltemperatur lag bei 33,5°C (Bereich 33 - 34°C), wobei diese im Idealfall innerhalb von 60 Minuten erreicht und für 72 Stunden aufrechterhalten werden sollte. Unser gekühltes Patientenkollektiv erreichte im Median nach 1,5 Stunden die rektale Zieltemperatur. Da eine genaue zerebrale Messung nur mit sehr invasiven Messmethoden möglich ist, wird stattdessen empfohlen, die Körperkerntemperatur (rektal oder ösophageal gemessen) als Näherungswert zu verwenden. Von einer Verwendung der Hauttemperatur wird abgeraten [257,261]. Aus diesem Grund maßen wir während der gesamten Hypothermiedauer möglichst stündlich Rektal- und Kühlflüssigkeitstemperatur. Bei Abweichungen von der Zieltemperatur wurde die Kühlflüssigkeitstemperatur entsprechend nachjustiert und die Temperatur bis zum Erreichen adäquater Kühlwerte streng kontrolliert.

Die Handhabung der Kühlmatte gestaltete sich einfach. Jedoch barg die manuelle Temperatureinstellung, welche wir nutzten, das Risiko von Temperatur-Fluktuationen. Hoque et al. wiesen nach, dass eine Ganzkörperkühlung mittels servo-kontrolliertem Kühlungssystem weniger Temperaturschwankungen nach sich zog als manuell kontrollierte Kühlungssysteme oder selektive Kopfkühlung. Mittels eines servo-kontrollierten Kühlungssystems ist es möglich, die Temperatur kontinuierlich zu messen und Schwankungen automatisch im Voraus entgegenzuwirken. Bei einem manuell kontrollierten Kühlungssystem kann erst eingegriffen werden, wenn sich die Temperatur bereits verändert hat. Diese Methode erfordert deswegen eine enge

Beobachtung sowie ein häufiges Angleichen der Kühlungstemperatur durch erfahrene Mediziner oder Pflegekräfte. Neben einer höheren Temperaturstabilität beschrieben Hoque et al. allerdings das Auftreten vermehrter Schwankungen von Herzfrequenz und mittlerem arteriellen Blutdruck unter servo-kontrollierter Kühlung. Diese blieben jedoch in einem vertretbaren Rahmen [262]. Bei uns kam es unter Kühlung bei einigen Patienten zu Über- beziehungsweise Unterschreitungen der Zieltemperatur. 22 der gekühlten Neugeborenen (57,9%) präsentierten zeitweise Werte oberhalb sowie 33 Patienten (86,8%) Werte unterhalb der Zieltemperatur von 33 – 34°C. Die durchschnittliche Temperaturkurve der gekühlten Patienten veranschaulicht, dass die Zieltemperatur kurz nach Kühlungsbeginn erreicht und zufriedenstellend gehalten werden konnte. Im Anschluss an die Datenerhebungsperiode wurde am Dr. von Haunerschen Kinderspital die manuelle Temperaturregulation der Matte durch ein servokontrolliertes System (TECOtherm NeoServo®) ersetzt. Überschießendes Herunterkühlen in der Anfangsphase kam damit nicht mehr vor und die Schwankungen um den Zielwert von 33,5 °C wurden deutlich geringer.

Nicht zu vernachlässigen ist außerdem der Einfluss von Muskelrelaxantien, Sedativa und Antikonvulsiva. Diese Medikamente unterbinden die Wärmeproduktion des Neugeborenen, wodurch die Gefahr einer Unterkühlung steigt [262-264]. Ein Großteil unserer Neugeborenen erhielt dementsprechende Medikamente unter Kühlung.

Eine Änderung der Rektaltemperatur führt zu einer vergleichbaren Änderung der zerebralen Temperatur [258]. Ob und inwiefern sich zerebrale Temperaturschwankungen während der Kühlungsbehandlung nachteilig auswirken, bleibt unbeantwortet. Es ist jedoch anzunehmen, dass eine stabile Temperatureinstellung während der therapeutischen Hypothermie im Gegensatz zu starken Temperaturschwankungen von Vorteil ist.

Seit 2012 ist an der Haunerschen Kinderklinik ein servo-kontrolliertes Kühlungssystem verfügbar, mithilfe dessen eine bessere Temperaturstabilität gewährleistet werden kann.

Eindeutige Daten zur optimalen Wiedererwärmungsrate nach therapeutischer Hypothermie fehlen derzeit noch. Um die Gefahr einer potentiell schädigenden Hyperthermie zu vermeiden, sollte die Wiedererwärmung langsam erfolgen [160]. Neben einer Erhöhung des Sauerstoffverbrauches und des Flüssigkeitsverlustes, können Symptome wie Hyperosmolarität, Hyperbilirubinämie und Hybernatriämie die Folge einer Hyperthermie sein [265]. Entscheidend für asphyktische Neugeborene sind die Auswirkungen auf das hypoxisch-ischämisch geschädigte Gehirn. Bei ungekühlten

Neugeborenen konnte nachgewiesen werden, dass erhöhte Körpertemperaturen nach einem hypoxisch-ischämischen Ereignis mit einem schlechten neurologischen Folgezustand assoziiert sind. Unklar bleibt hierbei, ob normotherme Temperaturen ein verbessertes neurologisches Outcome bei diesen Neugeborenen bewirken würden [266,267]. Es ist zu vermuten, dass sich hypertherme Temperaturen auch auf asphyktische Neugeborene nachteilig auswirken, die eine Kühlungsbehandlung erhalten haben. Battin et al. wiesen auf das Risiko der Entstehung von Krampfanfällen in der Aufwärmphase hin. Dies zeigte sich sowohl bei einer Wiedererwärmungsrate von 0,5°C pro Stunde in einer Einzelfallbeschreibung als auch bei spontanem Wiedererwärmen in einer tierexperimentellen Studie [268,269]. Eine Kühlung zeigte hingegen einen antiepileptischen Effekt [270,271]. Die American Heart Association empfiehlt in Ihren Richtlinien von 2010, die Körpertemperatur Neugeborener nach einem ischämischen Ereignis eng zu überwachen und hypertherme Temperaturen zu vermeiden (Evidenzklasse IIb, Empfehlungsgrad C) [23].

Fünf der großen Studien folgten wie wir einer Wiedererwärmungsrate, die 0,5°C pro Stunde nicht überschritt [15-18,20,21], jeweils eine weitere verwendete eine Rate von 0,5°C pro 2 Stunden [19] oder eine spontane Wiedererwärmung [22]. Das Auftreten von Krampfanfällen in der Aufwärmphase ließ sich in unserem Patientenkollektiv aufgrund der ungenauen Datenlage nicht eindeutig feststellen. Im Anschluss an die Beobachtungsphase dieser Erhebungen wurde aufgrund von Einzelbeobachtungen von Kreislaufinstabilität in der Aufwärmphase die Zielrate der Temperaturerhöhung auf 0,3 °C /h gesenkt.

### **Welche unerwünschten Wirkungen können als Folge der therapeutischen Hypothermie auftreten? Ist die Hypothermie-Behandlung eine sichere Therapie?**

Neben der neuroprotektiven Wirkung sind unter therapeutischer Hypothermie auch unerwünschte Effekte beschrieben worden. Popp et al. gaben einen Überblick über die Symptome, die während einer Kühlungsbehandlung häufig vorkommen [272]. Eine vermehrte Diurese aufgrund der Hemmung des antidiuretischen Hormons ADH und eine gleichzeitige Flüssigkeitsextravasation können zur Hypovolämie führen [272-274]. Es treten vermehrt Blutgerinnungsstörungen [272,275], eine erhöhte Blutviskosität [272,276] sowie Elektrolytveränderungen in Form eines Abfalls von Kalium, Magnesium, Phosphor und Kalzium auf [272,277,278]. Durch eine Hemmung der Funktion immunkompetenter Zellen erhöht sich das Infektionsrisiko [272,279]. Zudem wird die Medikamentenwirksamkeit gesteigert. So erhöht sich der Plasmaspiegel von



beispielsweise Propofol bei einer Abkühlung um 3°C um 30% [272,280]. Es besteht ein verstärktes Risiko der Entwicklung einer Insulin-Resistenz und Hyperglykämie [272,281,282].

Eicher et al. beschrieben ein signifikant vermehrtes Auftreten folgender Symptome innerhalb ihrer Hypothermiegruppe: häufige Sinusbradykardien (Herzfrequenz <80/min) und niedrige Herzfrequenzen unter Kühlung, erhöhter Bedarf an inotropem Support, vermehrte Gerinnungsstörungen und persistierende pulmonale Hypertensionen, die eine Stickstoff-Inhalation erforderten. Die aufgetretenen Symptome waren von leichter bis moderater Schwere und mittels kleiner Interventionen zu handhaben [17].

In den Studien von Gluckman und Zhou et al., die eine selektive Kopfkühlung einsetzten, kam es zu signifikant mehr Kopfhaut-Ödemen unter Therapie, welche vor oder kurz nach Kühlungsabschluss verschwanden. Gluckman et al. beschrieben zudem vermehrt auftretende Sinusbradykardien sowie erhöhte Glukose- und Leberenzym-Spiegel. Diese Ereignisse stellten jedoch keine Beeinträchtigung der Therapie dar [18,22].

In der ICE-Studie präsentierten sich signifikant erniedrigte Herzfrequenzraten und verlängerte QT-Intervalle. In drei Fällen kam es aufgrund von offenen Blutungen zum vorzeitigen Therapieabbruch [19].

In der TOBY-Studie, der neo.nEURO.network-Studie und der Studie von Shankaran et al. konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Hypothermie- und Nicht-Kühlungsgruppe festgestellt werden [15,20,21].

Aufgrund der unvollständigen Datenlage der Nicht-Kühlungsgruppe konnte in unserem Patientenkollektiv kein Vergleich zur Hypothermiegruppe gezogen werden. Aus diesem Grund lässt sich ein Zusammenhang zwischen der Kühlungsbehandlung und den aufgetretenen Symptomen nicht belegen, da die Ereignisse von Auswirkungen der perinatalen Asphyxie nicht abzugrenzen sind. Ein hoher Anteil der beobachteten Symptome, die bei unseren Patienten während der Kühlung aufgetreten sind, war kardiorespiratorischer Natur oder bezog sich auf die Blutgerinnung und Nierenfunktion. Bei 38 der 44 gekühlten Neugeborenen waren die Symptome unter der Kühlung im Rahmen der intensivmedizinischen Versorgung zu handhaben, sodass die therapeutische Hypothermie durchgehend für 72 Stunden durchgeführt werden konnte. In 6 Fällen ist die Kühlung aufgrund der aufgetretenen Symptome vorzeitig beendet worden. Eines dieser Kinder verstarb im Rahmen einer besonders schweren perinatalen Asphyxie. Es stellt sich die Frage, ob der Therapieabbruch in den anderen 5 Fällen notwendig gewesen ist oder ob eine Behandlung der Symptome unter gleichzeitiger Kühlung möglich gewesen wäre.

### **Ist die therapeutische Hypothermie effektiv?**

2005 wurden drei randomisierte multizentrische Studien veröffentlicht. Eicher et al. kühlten die Patienten 48 Stunden lang, indem sie ihnen für 2 Stunden Eisbeutel auf Kopf und Körper platzierten und sie anschließend auf Kühldecken legten. Die rektale Zieltemperatur lag bei  $33 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  [16,17]. Gluckmann et al. kühlten 72 Stunden lang den Kopf mittels eines initial  $8 - 12^{\circ}\text{C}$  kalten Kühlhelms, dem sogenannten „Cool Cap“, sowie den Körper mithilfe eines servo-kontrollierten Wärmestrahlers, sodass die rektale Zieltemperatur  $34 - 35^{\circ}\text{C}$  betrug [18]. Shankaran et al. führten für 72 Stunden eine Ganzkörperkühlung mit Kühldecken durch. Die ösophageale Zieltemperatur lag dabei bei  $33,5^{\circ}\text{C}$  [20]. Bei Shankaran und Eicher et al. zeigte sich eine signifikante Reduzierung von Mortalität und der Inzidenz schwerer Behinderungen. Bei Gluckmann et al. ließ sich dies nur für milde bis moderate Schweregrade bestätigen. Zudem zeigten diese Studien, dass es zu keinem erhöhten Auftreten schwerer Nebenwirkungen kam [16-18,20].

2009 präsentierten Azzopardi et al. die TOBY-Studie, bei der die Neugeborenen für 72 Stunden auf einer Kühlmatte in einem Zielbereich von  $33 - 34^{\circ}\text{C}$  Rektaltemperatur gehalten wurden. Im Unterschied zu vorgenannten Studien wurde darauf geachtet, dass die zur Kühlung eingeschlossenen Neugeborenen beim Transport in das behandelnde Perinatalzentrum nicht erwärmt und wenn nötig aktiv mit Kühlbeuteln vorgekühlt wurden. Signifikante Unterschiede ließen sich nur in folgenden Nebenzielkriterien finden: Anteil an Patienten mit schwerer Behinderung, Überleben ohne neurologische Auffälligkeiten. Die Inzidenz von Nebenwirkungen war in beiden Gruppen ähnlich [15].

2010 folgte die europäische neo.nEuro.network-Studie, die von einer Arbeitsgruppe um Professor Simbruner (Innsbruck, München) durchgeführt wurde. Die Patientenrekrutierung wurde aufgrund der 2005 publizierten ermutigenden Daten [16,18,20] vorzeitig beendet. Eine unbehandelte Kontrollgruppe war nach Ansicht des Studienkomitees aus ethischer Sicht nicht mehr vertretbar. In dieser Studie erfolgte eine Ganzkörperkühlung mittels Kühlmatte auf eine Rektaltemperatur von  $33 - 34^{\circ}\text{C}$  für eine Gesamtdauer von 72 Stunden. Jedes der Neugeborenen erhielt alle 4 Stunden  $0,1 \text{ mg/kg}$  Morphin oder Fentanyl beziehungsweise eine äquivalente Dosis mittels kontinuierlicher Infusion [21]. Dies wurde aufgrund der Ergebnisse von Thoresen et al. durchgeführt, welche herausgefunden hatten, dass eine therapeutische Hypothermie unsedierter Schweine einen mangelnden neuroprotektiven Effekt nach hypoxisch-ischämischem Ereignis aufwies [283]. Simbruner et al. wiesen eine signifikant

erniedrigte Rate an Todesfällen oder schweren Behinderungen in der Hypothermiegruppe nach. Hierbei beeinflusste die Schwere der Enzephalopathie das Outcome zudem signifikant. Die Kühlungstherapie führte nicht zu einer vermehrten Überlebensrate schwer behinderter Kinder. Nebenwirkungen im Rahmen der Therapie konnten nicht belegt werden [21].

Zhou et al. präsentierten im gleichen Jahr die Ergebnisse ihrer internationalen Multicenter-Studie, dessen Patientenrekrutierung ebenfalls aufgrund der ermutigenden Daten vorzeitig beendet werden musste. In dieser Studie wurde für 72 Stunden eine selektive Kühlung des Kopfes in Kombination mit einem servo-kontrollierten Wärmestrahler durchgeführt. Die nasopharyngeale Zieltemperatur lag bei  $34 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ , sowie die rektale Zieltemperatur bei  $34,5 - 35^{\circ}\text{C}$ . Die Inzidenz des Eintretens des Todes oder schwerer Behinderungen war in der Kühlungsgruppe signifikant niedriger. Nebenwirkungen kamen unter Kühlung nicht vermehrt vor [22].

Die Infant Cooling Evaluation (ICE) – Studie zeigte 2011 ebenfalls die Sicherheit und Effektivität der therapeutischen Hypothermie auf. Die rektale Zieltemperatur von  $33 - 34^{\circ}\text{C}$  wurde passiv durch Verzicht einer Wärmezufuhr erreicht und mithilfe eines Wärmestrahlers oder Transportinkubators reguliert, je nach Bedarf wurden Eisbeutel aufgelegt. Sie wurde für eine Dauer von 72 Stunden beibehalten. Es zeigten sich eine signifikante Reduktion der Todesfälle und schwerer Behinderungen sowie vermehrt Überlebende ohne eine Behinderung [19].

Aufgrund des retrospektiven Charakters sowie der fehlenden Langzeitbetrachtung lässt sich über die Effektivität der therapeutischen Hypothermie in unserem Patientenkollektiv keine Aussage machen.

### **Was zeigen Langzeitergebnisse gekühlter Patienten?**

Die neurologischen Folgeschäden können sehr subtil ausgeprägt sein und sich erst in einem späteren Lebensalter bemerkbar machen [126]. Problematisch ist, dass bisherige Studien die Langzeitergebnisse nur nach einem kurzen Zeitraum beleuchteten. Tagin et al. wiesen in einer Metaanalyse von insgesamt 1214 Neugeborenen aus 7 großen Studien nach, dass die therapeutische Hypothermie das Risiko des Eintretens des Todes oder einer schweren neurologischen Beeinträchtigung im Alter von 18 Monaten signifikant reduzierte. Dieser Effekt zeigte sich sowohl bei Neugeborenen mit moderater als auch schwerer Enzephalopathie. Das Relative Risiko war bei moderater Enzephalopathie (RR 0,67; 95% CI 0,56 – 0,81) geringer als bei einer schweren Form (RR 0,83; 95% CI 0,74 – 0,92). Zudem konnte der Nutzen der

Hypothermie gleichermaßen bei Ganzkörperkühlung wie selektiver Kühlung des Kopfes nachgewiesen werden. Die Betrachtung der Einzelkomponenten zeigte eine signifikante Risikoreduktion für das Eintreten des Todes, schwerer Behinderungen, Zerebralparesen, Entwicklungsverzögerungen und Blindheit sowie eine erhöhte Überlebensrate mit normalen neurologischen Funktionen in der Hypothermiegruppe im Vergleich zur Nicht-Kühlungsgruppe. Entscheidend hierbei ist, dass bei einer verminderten Todesrate gleichzeitig kein erhöhtes Vorkommen von Behinderungen aufgetreten ist [161].

Eine Analyse der CoolCap-Studie zeigte auf, dass Neugeborene mit einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie, welche ein günstiges Outcome nach 18 Monaten aufwiesen, sich mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ebenfalls im Alter von 7 - 8 Jahren in einem guten neurologischen Zustand präsentierten [284]. Shankaran et al. führten eine Analyse der Langzeitergebnisse ihrer Hypothermiestudie von 2005 im Alter von 6 – 7 Jahren durch. Es konnte nachgewiesen werden, dass der Anteil der Kinder, die zu diesem Zeitpunkt gestorben waren oder einen Intelligenzquotienten von weniger als 70 hatten, in der Hypothermiegruppe kleiner war als in der Nicht-Kühlungsgruppe. Dieser Unterschied verfehlte jedoch signifikante Werte. Allerdings zeigten sich in der Hypothermiegruppe signifikant erniedrigte Todesraten und keine erhöhte Inzidenz schwerer Behinderungen [285]. Diese Ergebnisse suggerieren einen langandauernden neuroprotektiven Effekt der therapeutischen Hypothermie. Es sind jedoch weitere Studien über längere Zeiträume nötig, um die Entwicklung im Kleinkind- und Schulalter besser beurteilen zu können. Hierfür nützliche bildgebende Verfahren müssen bezüglich ihres Aussagewertes für Prognose und Nachsorge untersucht werden.

Die bei uns gekühlten Neugeborenen werden in einer entwicklungsneurologischen Spezialsprechstunde nachuntersucht. Eine systematische Auswertung der Ergebnisse konnte bisher aufgrund der ungenauen Datenlage und nichtquantitativer Erhebung nicht erfolgen.

### **Wie sieht die Zukunft aus?**

Das Expertengremium um das Neonatal Institute of Child Health and Human Development (NICHD) warnt vor einem unüberlegten Einsatz der therapeutischen Hypothermie als Standardverfahren im Rahmen einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie. Trotz der vielversprechenden Ergebnisse einiger Studien bleiben viele Unklarheiten.

Zur Identifikation der Neugeborenen, die von einer Kühlungsbehandlung profitieren, ist es erforderlich, die prognostische Aussagekraft standardisierter klinischer Untersuchungen, des amplituden-integrierten Elektroenzephalogramms und des Magnetresonanz-Tomogramms zu untersuchen. Es ist zu evaluieren, ob Frühgeborene oder Neugeborene mit intrauteriner Wachstumsretardierung gekühlt werden sollten und ab welchem Schweregrad der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie kein Nutzen mehr zu erwarten ist.

Bezüglich der Durchführung der therapeutischen Hypothermie ist in weiteren Studien der optimale Beginn sowie die optimale Tiefe, Dauer und Wiedererwärmungsrate der Kühlung zu analysieren. Ob und inwiefern die Ursache und Schwere der Hirnschädigung darauf einen Einfluss nimmt, ist zu berücksichtigen. Welche Kühlungsmethode bringt den größten Nutzen? Auf welche Weise ist die Zieltemperatur am einfachsten und besten im Zielbereich zu halten? Wie soll vor und während des Transportes in die behandelnde Klinik mit Neugeborenen umgegangen werden, die für eine Kühlung infrage kommen? Potentielle Nebenwirkungen der Kühlung und ihre Überwachung sind näher zu untersuchen. Mögliche Wechselwirkungen von Medikamenten unter Kühlungstherapie erfordern weitere Prüfung.

Besonders wichtig sind zudem weiterführende Studien bezüglich der Langzeitsicherheit wie –effektivität der therapeutischen Hypothermie.

Die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie begründet sich trotz ihrer konformen klinischen Präsentation nicht in einer einzigen Ursache. Ihre Ätiologie ist vielfältig, entsprechend unterschiedlich fallen Zeitpunkt und Ausmaß der Hirnschädigung aus. Aus diesem Grund ist es unwahrscheinlich, dass eine einzelne Therapieintervention zu einheitlich guten Ergebnissen führt [135,243]. Edward et al. wiesen auf, dass immer noch 40 – 50% der gekühlten Neugeborenen versterben oder an signifikanten neurologischen Behinderungen leiden [286]. Weitere Studien bezüglich potentiell neuroprotektiver Substanzen sowie des genauen Pathomechanismus der Hirnschädigung und seiner Erholung sind deswegen nötig. Die Kombination verschiedener Therapieformen ist in Erwägung zu ziehen.

Die American Heart Association empfiehlt in Ihren Richtlinien von 2010, Neugeborene mit sich entwickelnder moderater oder schwerer Enzephalopathie bei einem Gestationsalter von mindestens 36 Schwangerschaftswochen einer Kühlungsbehandlung zu unterziehen. Es wird geraten, die Kühlungstherapie anhand klar definierter Protokollen (orientiert an gängigen Studien) in einer intensivmedizinischen Abteilung durchzuführen, die die Möglichkeit einer

multidisziplinären Behandlung und einer Langzeitbeobachtung bietet (Evidenzklasse IIa, Empfehlungsgrad A) [23].

Das Personal ist im Umgang mit diesen Neugeborenen zu schulen. Hierbei geht es um die Identifikation der geeigneten Neugeborenen, das Vorgehen während des Transport in die behandelnde Klinik sowie die Durchführung der Kühlung [243].

Nationale und internationale Register zur Erfassung von Patienten mit perinataler Enzephalopathie sind dringend erforderlich. Hierdurch wird eine Qualitätskontrolle möglich gemacht, zudem können Aussagen über die Effektivität, Sicherheit und die Langzeitfolgen getroffen werden. Das Vermont Oxford Netzwerk sammelte von 2006 – 2010 Daten von über 4000 Neugeborenen weltweit mit neonataler Enzephalopathie [287]. Das TOBY-Register umfasste nur ein kleines Patientenkollektiv von 120 Patienten des Vereinigten Königreiches zwischen 2006 – 2008 [288]. Seit Frühjahr 2011 gibt es in der Schweiz das „National cooling and asphyxia registry“. Lokale neonatologische Zentren geben in dieses Register die Daten ihrer asphyktischen Termingeborenen ein, welche sie anhand der Protokolle des Registers behandeln [25,26]. In Deutschland gibt es seit 2010 das Hypothermienetzwerk, ein freiwilliger Zusammenschluss zum Informations- und Erfahrungsaustausch, der Weiterbildung sowie Durchführung gemeinsamer Studien. Die Mitglieder verpflichten sich hierbei zur regelmäßigen Datenübergabe ihrer neonatologischen beziehungsweise pädiatrischen Hypothermiepatienten [24].

Bei der Durchführung der therapeutischen Hypothermie außerhalb einer Studie wird angeraten, die Daten einem solchen Register zukommen zu lassen [289].

Die Eltern der behandelten Neugeborenen sind über die derzeitigen bestehenden Wissenslücken zu informieren [135].

Internationale Expertengremien sollten zudem regelmäßig den Wissensstand der therapeutischen Hypothermie sowie weiterer Therapieoptionen bei hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie evaluieren [135,243].

Während bereits viele Zentren die therapeutische Hypothermie bei asphyktischen Neugeborenen anwenden, ist beim Einsatz in Entwicklungsländern Vorsicht geboten. Viele Kinder kommen dort zu Hause oder in kleinen Krankenhäusern zur Welt und haben somit keinen oder nur einen begrenzten Zugang zur neonatologischen Intensivmedizin. Aufgrund der zum Teil schlechten Infrastruktur wäre ein rechtzeitiger Kühlungsbeginn innerhalb von 6 Stunden oftmals nicht möglich. Zudem ist das Infektionsrisiko in diesen Ländern um ein Vielfaches erhöht [290]. Es zeigte sich, dass eine gleichzeitige Reduktion der Körpertemperatur das Risiko für eine Sepsis oder

Pneumonie erhöht [291]. Dies könnte die erhöhte Sterblichkeit von Neugeborenen in Entwicklungsländern erklären, die mit therapeutischer Hypothermie behandelt wurden [292].

Aufgrund der in vielen Regionen fehlenden Schwangerschaftsvorsorge und allgemein schlechteren Lebensbedingungen ist davon auszugehen, dass es in Entwicklungsländern vermehrt zu unbemerkten intrauterinen Hypoxieschäden kommt. Dies kann die Effektivität der therapeutischen Hypothermie mindern [293].

Außerdem wurde beobachtet, dass asphyktische Neugeborene in Entwicklungsländern häufig hypotherm in neonatologischen Einrichtungen ankamen [293,294]. Diese passive Kühlung könnte einen neuroprotektiven Effekt haben und eine weitere Kühlung unnötig machen [293,295].

Aufgrund der offenen Fragen und den sehr unterschiedlichen Voraussetzungen in Entwicklungsländern im Vergleich zu Industrieländern ist ein routinemäßiger Einsatz der therapeutischen Hypothermie nicht anzuraten [290,293]. Weitere Untersuchungen im Rahmen klinischer Studien sind dringend nötig. Zugleich sollten Bemühungen angestrebt werden, die Schwangerschaftsvorsorge sowie Neugeborenenversorgung zu verbessern, um perinatalen Asphyxien vorzubeugen [290].

Der Wirkungsnachweis für Neugeborene und Erwachsene nach beobachtetem Herz-Kreislauf-Stillstand legt die Vermutung nahe, dass die therapeutische Hypothermie auch für ältere Kinder nach Reanimation von Vorteil sein könnte. Derzeit laufen große randomisierte Fall-Kontroll-Studien zur Hypothermiebehandlung (48 Stunden Kühlungsdauer bei 32 – 34°C) nach pädiatrischer Reanimation (Alter der Probanden: 48 Stunden bis 18 Jahre) [296,297]. Internationale Leitlinien empfehlen trotz fehlender Studienergebnisse, jenseits der Neugeborenenperiode bei Kindern, die nach kardiopulmonaler Reanimation komatös bleiben, eine Hypothermiebehandlung in Erwägung zu ziehen. Hierbei soll der Patient möglichst rasch einer milden Hypothermie von 32 – 34°C für eine Dauer von mindestens 24 Stunden zugeführt werden [298]. In unserem Zentrum wird für diese ausgewählten Patienten eine therapeutische Hypothermie seit einigen Jahren angeboten.

## 6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Im Rahmen einer schweren perinatalen Asphyxie kann es zu einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie kommen, welche das Risiko neonataler Mortalität sowie neurologischer Folgeschäden signifikant erhöht [1,2,4,256]. In Studien konnte der neuroprotektive Effekt der therapeutischen Hypothermiebehandlung bei Neugeborenen-Asphyxie nachgewiesen werden [15-22]. Aufgrund dieser vielversprechenden Ergebnisse empfiehlt die American Heart Association seit einiger Zeit den Einsatz einer Kühlung bei Neugeborenen mit sich entwickelnder moderater oder schwerer Enzephalopathie ab einem Mindestalter von 36 Schwangerschaftswochen [23].

Nachdem eine Randomisierung nicht mehr vertretbar war, befassten wir uns retrospektiv mit der Kühlungsbehandlung der asphyktischen Neugeborenen, die im Zeitraum von Mai 2006 bis einschließlich Mai 2010 dem Haunerschen Kinderspital München zuverlegt worden waren. Bei Vorliegen eines abnormen amplituden-integrierten Elektroenzephalogramms sowie klinischer Zeichen einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie wurde mithilfe einer manuell-kontrollierten Kühlmatte eine Ganzkörperkühlung von 33 – 34°C für 72 Stunden angestrebt. Asphyktische Neugeborene, die nicht innerhalb von 6 Stunden einer Therapie zugeführt werden konnten, jünger als 35 Schwangerschaftswochen waren, weniger als 1800g wogen oder bei denen akuter Behandlungsbedarf bestand, wurden nicht gekühlt. Neben der Beschreibung des Patientenkollektives war das Anliegen dieser Untersuchung, die Durchführbarkeit der Hypothermie-Behandlung sowie den Verlauf unter Kühlung zu evaluieren. Die statistische Analyse erfolgte mithilfe der Software SPSS Statistics 20 (IBM, Ehningen, Deutschland).

Innerhalb von 4 Jahren wurden dem Haunerschen Kinderspital 69 asphyktische Neugeborene zuverlegt. 44 Neugeborene erfüllten die Einschlusskriterien und wurden daher einer Hypothermiebehandlung zugeführt (Hypothermiegruppe). Die restlichen 25 Neugeborenen wurden nach Prüfung der Einschlusskriterien nicht gekühlt. Hiervon wurden 19 Neugeborene aufgrund fehlender klinischer Zeichen oder eines unauffälligen amplituden-integrierten Elektroenzephalogramms von der Behandlung ausgeschlossen (Nicht-Kühlungsgruppe). Bei den übrigen 6 Patienten bestand ein akuter Behandlungsbedarf (Hämorrhagischer Infarkt der Arteria cerebri media und des Kleinhirns, Kompartmentsyndrom der Hand nach Paravasat eines TRIS-Puffers) beziehungsweise eine infauste Prognose (Gefäßruptur bei Insertio velamentosa) oder es war ein Therapiebeginn innerhalb von 6 Stunden nicht möglich. Da diese 6 Patienten unabhängig des Schweregrades der hypoxisch-ischämischen



Enzephalopathie nicht gekühlt wurden, sind sie im Vergleich nicht berücksichtigt worden.

Die Kühlung mittels manuell-kontrollierter Kühlmatte verlief unproblematisch. Die Zieltemperatur von 33 – 34°C wurde durchschnittlich innerhalb von  $1,6 \pm 1,75$  Stunden (Spannweite 0 – 10) erlangt. Zu Überschreitungen des Zielbereiches kam es bei 22 Neugeborenen (57,9%) durchschnittlich für eine Dauer von  $5,5 \pm 4$  Stunden (Spannweite 1 – 20). Unterschreitungen zeigten sich bei 33 Patienten (86,8%) für durchschnittlich  $5 \pm 4$  Stunden (Spannweite 1 – 18). Insgesamt konnte - mit Ausnahme einiger initial zu stark gekühlter Patienten - die Zieltemperatur kurz nach Kühlungsbeginn erreicht und zufriedenstellend gehalten werden.

Neben der Hirnschädigung wiesen alle gekühlten Neugeborenen in mindestens einem weiteren Organsystem Störungen auf. Diese unerwünschten Ereignisse – vor allen Dingen kardiorespiratorischer Natur und Gerinnungs- sowie Nierenfunktionsstörungen – konnten von Folgen der Grunderkrankung nicht abgegrenzt werden. Ein Zusammenhang zwischen der Kühlungsbehandlung und den aufgetretenen Symptomen ist aus diesem Grund nicht zu belegen. In den überwiegenden Fällen waren die Störungen unter der Kühlung im Rahmen der intensivmedizinischen Versorgung zu handhaben, sodass die therapeutische Hypothermie bei 38 der 44 gekühlten Neugeborenen durchgehend für 72 Stunden durchgeführt werden konnte. Bei 6 der anfänglich gekühlten Neugeborenen (13,6%) erfolgte aufgrund der aufgetretenen Ereignisse eine vorzeitige Wiedererwärmung. Eines dieser Kinder verstarb im Rahmen einer besonders schweren Asphyxie am dritten Lebenstag. Es ist fraglich, ob in den anderen 5 Fällen der vorzeitige Abbruch der Hypothermiebehandlung notwendig gewesen ist oder ob eine Behandlung der Symptome während gleichzeitiger Kühlung möglich gewesen wäre.

Schlussfolgerung: Die therapeutische Hypothermie scheint eine im klinischen Alltag gut durchführbare Methode zur Neuroprotektion bei hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie zu sein. Weitere Studien sind nötig zur Evaluierung der optimalen Einschlusskriterien und Kühlungsmodalitäten sowie der Langzeitsicherheit und –effektivität der therapeutischen Hypothermie. Potentiell neuroprotektive Substanzen sind zu untersuchen und eine Kombination dieser Wirkstoffe mit der Kühlungsbehandlung ist in Erwägung zu ziehen. Der Einsatz der Kühlung nach Reanimation älterer Kinder und Erwachsener ist ebenfalls weiterführend zu prüfen. Zur Qualitätskontrolle sowie Beantwortung dieser Fragen werden die behandelnden Kliniken dazu aufgefordert, die Daten aller asphyktischen Neugeborenen in entsprechende Register einzutragen [24].

## 7. Literaturverzeichnis

1. Azzopardi D, Edwards AD (2007) Hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med* 12: 303-310.
2. H. Schneider JG (2011) Intrapartale Asphyxie in: *Die Geburtshilfe*. 771 - 783 p.
3. Jorch G, Schulte FJ (1998) Die Folgen der perinatalen Asphxie. *Der Gynäkologe* 31: 690-696.
4. Speer M, Perlman JM (2006) Modest hypothermia as a neuroprotective strategy in high-risk term infants. *Clin Perinatol* 33: 169-182, ix.
5. Gunn AJ (2000) Cerebral hypothermia for prevention of brain injury following perinatal asphyxia. *Curr Opin Pediatr* 12: 111-115.
6. Gunn AJ, Gunn TR (1997) Changes in risk factors for hypoxic-ischaemic seizures in term infants. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 37: 36-39.
7. Pierrat V, Haouari N, Liska A, Thomas D, Subtil D, et al. (2005) Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy: population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90: F257-261.
8. Vannucci RC (2000) Hypoxic-ischemic encephalopathy. *Am J Perinatol* 17: 113-120.
9. Vannucci RC, Perlman JM (1997) Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 100: 1004-1014.
10. Wagner CL, Eicher DJ, Katikaneni LD, Barbosa E, Holden KR (1999) The use of hypothermia: a role in the treatment of neonatal asphyxia? *Pediatr Neurol* 21: 429-443.
11. Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE, Gluckman PD (1997) Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest* 99: 248-256.
12. Sirimanne ES, Blumberg RM, Bossano D, Gunning M, Edwards AD, et al. (1996) The effect of prolonged modification of cerebral temperature on outcome after hypoxic-ischemic brain injury in the infant rat. *Pediatr Res* 39: 591-597.
13. Thoresen M, Penrice J, Lorek A, Cady EB, Wylezinska M, et al. (1995) Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res* 37: 667-670.
14. Westin B, Enhörning G (1955) An experimental study of the human fetus with special reference to asphyxia neonatorum. *Acta Paediatr Suppl* 44: 79-81.
15. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, et al. (2009) Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 361: 1349-1358.
16. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, et al. (2005) Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol* 32: 11-17.
17. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, et al. (2005) Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. *Pediatr Neurol* 32: 18-24.
18. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, et al. (2005) Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 365: 663-670.
19. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, et al. (2011) Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 165: 692-700.

20. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, et al. (2005) Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 353: 1574-1584.
21. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R, neo.n EnTP (2010) Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics* 126: e771-778.
22. Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, Liu XZ, Shan RB, et al. (2010) Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr* 157: 367-372, 372 e361-363.
23. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, et al. (2010) Part 15: neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 122: S909-919.
24. . <http://www.hypothermienetzwerk.de>.
25. A. Truttmann CH (2012) Betreuung der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie des Termingeborenen: Therapeutische Hypothermie und Schaffung eines nationalen Registers für neonatale Asphyxie (<http://www.swiss-paediatrics.org/sites/default/files/paediatrica/vol23/n1/pdf/25-28.pdf>). *Paediatrica* 23: 25-28.
26. Neonatology SSo Swiss Neonatal Network & Follow-up Group. <https://www.neonetunibe.ch/php/publicphp>.
27. v. Bomhard L, Münch H-G, Mittal RA, Hoffmann F, Holzinger A (2010) Therapeutische Hypothermie bei Neugeborenen. Anwendung der milden systemischen Hypothermiebehandlung bei hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie nach Asphyxie des Neugeborenen. *Notfall Rettungsmed* 13: 375-380.
28. Boss N (1993) Roche Lexikon Medizin. Roche Lexikon Medizin (Urban & Schwarzenberg): 121.
29. F.-J. Schulte KH, O. Damman (2007) Geburtsassoziierte hypoxisch-ischämische Enzephalopathie in: *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*. 456 - 461 p.
30. Groneck P (2009) Perinatale Schäden und ihre Folgen in: *Pädiatrie*. 150 - 156 p.
31. Sönnichsen A (2004) Geburtsabhängige Besonderheiten und spezielle Erkrankungen des Neu- und Frühgeborenen Das zweite Stex: Basiswissen klinische Medizin für Examen und Praxis 294 - 299 p.
32. F.J. Schulte CPS (2007) Asphyxie und Geburtstrauma in: *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*. 451 - 453 p.
33. Carter BS, Haverkamp AD, Merenstein GB (1993) The definition of acute perinatal asphyxia. *Clin Perinatol* 20: 287-304.
34. Perlman JM, Tack ED, Martin T, Shackelford G, Amon E (1989) Acute systemic organ injury in term infants after asphyxia. *Am J Dis Child* 143: 617-620.
35. F.J. Schulte RM, E. Filipp (1965) Neurologie des Neugeborenen, I. und II. Mitteilung. *Z Kinderheilkunde* 93: 242 - 264.
36. Bax M, Tydeman C, Flodmark O (2006) Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: the European Cerebral Palsy Study. *JAMA* 296: 1602-1608.
37. Okerefor A, Allsop J, Counsell SJ, Fitzpatrick J, Azzopardi D, et al. (2008) Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events. *Pediatrics* 121: 906-914.
38. American Collge of O, Gynecologists (2004) Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: executive summary. *Obstet Gynecol* 103: 780-781.

39. Hankins GD, Speer M (2003) Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 102: 628-636.
40. Blair E, Stanley FJ (1988) Intrapartum asphyxia: a rare cause of cerebral palsy. *J Pediatr* 112: 515-519.
41. Nelson KB (1988) What proportion of cerebral palsy is related to birth asphyxia? *J Pediatr* 112: 572-574.
42. Nelson KB (2002) The epidemiology of cerebral palsy in term infants. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 8: 146-150.
43. Perlman JM (1997) Intrapartum hypoxic-ischemic cerebral injury and subsequent cerebral palsy: medicolegal issues. *Pediatrics* 99: 851-859.
44. Torfs CP, van den Berg B, Oechsli FW, Cummins S (1990) Prenatal and perinatal factors in the etiology of cerebral palsy. *J Pediatr* 116: 615-619.
45. Croen LA, Grether JK, Curry CJ, Nelson KB (2001) Congenital abnormalities among children with cerebral palsy: More evidence for prenatal antecedents. *J Pediatr* 138: 804-810.
46. Miller G (1989) Minor congenital anomalies and ataxic cerebral palsy. *Arch Dis Child* 64: 557-562.
47. Pharoah PO (2007) Prevalence and pathogenesis of congenital anomalies in cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 92: F489-493.
48. Lawn J, Shibuya K, Stein C (2005) No cry at birth: global estimates of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths. *Bull World Health Organ* 83: 409-417.
49. Lawn JE, Cousens S, Zupan J, Lancet Neonatal Survival Steering T (2005) 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 365: 891-900.
50. Zupan J (2005) Perinatal mortality in developing countries. *N Engl J Med* 352: 2047-2048.
51. Lisa M Adcock ARS Systemic effects of perinatal asphyxia. <http://www.uptodate.com>.
52. Wolff F (2004) Notfälle unter der Geburt: Intrapartale Asphyxie in: *Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe; Das komplette Praxiswissen in einem Band*. 296 - 299 p.
53. Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA, Khoury J, Tsang RC (1988) Perinatal asphyxia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Pediatr* 113: 345-353.
54. Bauer R, Zwiener U, Buchenau W, Hoyer D, Witte H, et al. (1989) Restricted cardiovascular and cerebral performance of intra-uterine growth retarded newborn piglets during severe hypoxia. *Biomed Biochim Acta* 48: 697-705.
55. Grether JK, Nelson KB (1997) Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight. *JAMA* 278: 207-211.
56. Dammann O, Ferriero D, Gressens P (2011) Neonatal encephalopathy or hypoxic-ischemic encephalopathy? Appropriate terminology matters. *Pediatr Res* 70: 1-2.
57. Ferriero DM (2004) Neonatal brain injury. *N Engl J Med* 351: 1985-1995.
58. Farkas AG, Robson SC, Kyei-Mensah A, Spencer JA (1995) Acid-base changes after severe birth acidemia. *J Perinat Med* 23: 249-255.
59. Gilstrap LC, 3rd, Leveno KJ, Burris J, Williams ML, Little BB (1989) Diagnosis of birth asphyxia on the basis of fetal pH, Apgar score, and newborn cerebral dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 161: 825-830.
60. Goldaber KG, Gilstrap LC, 3rd, Leveno KJ, Dax JS, McIntire DD (1991) Pathologic fetal acidemia. *Obstet Gynecol* 78: 1103-1107.

61. Low JA, Lindsay BG, Derrick EJ (1997) Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications. *Am J Obstet Gynecol* 177: 1391-1394.
62. Andres RL, Saade G, Gilstrap LC, Wilkins I, Witlin A, et al. (1999) Association between umbilical blood gas parameters and neonatal morbidity and death in neonates with pathologic fetal acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 181: 867-871.
63. van den Berg PP, Nelen WL, Jongsma HW, Nijland R, Kollee LA, et al. (1996) Neonatal complications in newborns with an umbilical artery pH < 7.00. *Am J Obstet Gynecol* 175: 1152-1157.
64. Mallard EC, Gunn AJ, Williams CE, Johnston BM, Gluckman PD (1992) Transient umbilical cord occlusion causes hippocampal damage in the fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 167: 1423-1430.
65. Apgar V (1953) A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 32: 260-267.
66. K. Bauer PG, C.P. Speer (2009) Beurteilung der postnatalen Adaptation (Apgar-Schema) in: *Pädiatrie*. 143 p.
67. R. Roos OG-B, H. Proquitté (2010) Neugeborenen-Scores zur Reife- bzw. Vitalitätsbestimmung in: *Checkliste Neonatologie*. 86 - 90 p.
68. Newborn COFA (1986) American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn: Use and abuse of the Apgar score. *Pediatrics* 78: 1148-1149.
69. Naeye RL, Peters EC, Bartholomew M, Landis JR (1989) Origins of cerebral palsy. *Am J Dis Child* 143: 1154-1161.
70. Nelson KB, Ellenberg JH (1981) Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics* 68: 36-44.
71. Sarnat HB, Sarnat MS (1976) Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 33: 696-705.
72. F. Groenendaal FvB (2012) Clinical Aspects and Treatment of the Hypoxic-Ischemic Syndrome in: *Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases* Springer Verlag, Italia: 1160-1173.
73. Finer NN, Robertson CM, Richards RT, Pinnell LE, Peters KL (1981) Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: perinatal factors and outcome. *J Pediatr* 98: 112-117.
74. Miller SP, Latal B, Clark H, Barnwell A, Glidden D, et al. (2004) Clinical signs predict 30-month neurodevelopmental outcome after neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 190: 93-99.
75. Shalak LF, Lupton AR, Velaphi SC, Perlman JM (2003) Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics* 111: 351-357.
76. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, et al. (1997) The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr* 86: 757-761.
77. Chau V, Poskitt KJ, Miller SP (2009) Advanced neuroimaging techniques for the term newborn with encephalopathy. *Pediatr Neurol* 40: 181-188.
78. Ment LR, Bada HS, Barnes P, Grant PE, Hirtz D, et al. (2002) Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 58: 1726-1738.
79. Siegel MJ (1991) Pediatric gynecologic sonography. *Radiology* 179: 593-600.
80. Volpe JJ (1981) Neurology of the newborn. *Major Probl Clin Pediatr* 22: 1-648.

81. Epelman M, Daneman A, Kellenberger CJ, Aziz A, Konen O, et al. (2010) Neonatal encephalopathy: a prospective comparison of head US and MRI. *Pediatr Radiol* 40: 1640-1650.
82. Miller SP, Cozzio CC, Goldstein RB, Ferriero DM, Partridge JC, et al. (2003) Comparing the diagnosis of white matter injury in premature newborns with serial MR imaging and transfontanel ultrasonography findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 24: 1661-1669.
83. Belet N, Belet U, Incesu L, Uysal S, Ozinal S, et al. (2004) Hypoxic-ischemic encephalopathy: correlation of serial MRI and outcome. *Pediatr Neurol* 31: 267-274.
84. Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Kapellou O, Gindner D, Allsop JM, et al. (2011) Predicting motor outcome and death in term hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology* 76: 2055-2061.
85. Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, Barkovich AJ, Holshouser B, et al. (2005) Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr* 146: 453-460.
86. Rutherford MA, Pennock JM, Counsell SJ, Mercuri E, Cowan FM, et al. (1998) Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 102: 323-328.
87. Cheong JL, Coleman L, Hunt RW, Lee KJ, Doyle LW, et al. (2012) Prognostic utility of magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: substudy of a randomized trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 166: 634-640.
88. Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, Brocklehurst P, Halliday H, et al. (2010) Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 9: 39-45.
89. Kasischke KA, Vishwasrao HD, Fisher PJ, Zipfel WR, Webb WW (2004) Neural activity triggers neuronal oxidative metabolism followed by astrocytic glycolysis. *Science* 305: 99-103.
90. Kreis R, Hofmann L, Kuhlmann B, Boesch C, Bossi E, et al. (2002) Brain metabolite composition during early human brain development as measured by quantitative in vivo <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 48: 949-958.
91. Miller SP, Newton N, Ferriero DM, Partridge JC, Glidden DV, et al. (2002) Predictors of 30-month outcome after perinatal depression: role of proton MRS and socioeconomic factors. *Pediatr Res* 52: 71-77.
92. Barkovich AJ (2000) Techniques and methods in pediatric neuroimaging in: *Pediatric neuroimaging* 8 - 9 p.
93. Cowan FM, Pennock JM, Hanrahan JD, Manji KP, Edwards AD (1994) Early detection of cerebral infarction and hypoxic ischemic encephalopathy in neonates using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neuropediatrics* 25: 172-175.
94. Johnson AJ, Lee BC, Lin W (1999) Echoplanar diffusion-weighted imaging in neonates and infants with suspected hypoxic-ischemic injury: correlation with patient outcome. *AJR Am J Roentgenol* 172: 219-226.
95. Mercuri E, Cowan F, Rutherford M, Acolet D, Pennock J, et al. (1995) Ischaemic and haemorrhagic brain lesions in newborns with seizures and normal Apgar scores. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 73: F67-74.
96. Alderliesten T, de Vries LS, Benders MJ, Koopman C, Groenendaal F (2011) MR imaging and outcome of term neonates with perinatal asphyxia: value of

- diffusion-weighted MR imaging and (1)H MR spectroscopy. *Radiology* 261: 235-242.
97. Shanmugalingam S, Thornton JS, Iwata O, Bainbridge A, O'Brien FE, et al. (2006) Comparative prognostic utilities of early quantitative magnetic resonance imaging spin-spin relaxometry and proton magnetic resonance spectroscopy in neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 118: 1467-1477.
  98. Huck K (2005) Hämodynamik in: Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie. Thieme Verlag, 2 Auflage, Stuttgart: 6-34.
  99. B. Schmitt GW (2012) Pathologisches EEG des Früh- und Termingeborenen in: Klinische Elektroenzephalographie. 524 - 545 p.
  100. Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A, Burgoyne L, Connolly S, et al. (2009) Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia* 50: 2097-2101.
  101. Nash KB, Bonifacio SL, Glass HC, Sullivan JE, Barkovich AJ, et al. (2011) Video-EEG monitoring in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neurology* 76: 556-562.
  102. Holmes GL, Lombroso CT (1993) Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. *J Clin Neurophysiol* 10: 323-352.
  103. Rowe JC, Holmes GL, Hafford J, Baboval D, Robinson S, et al. (1985) Prognostic value of the electroencephalogram in term and preterm infants following neonatal seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 60: 183-196.
  104. Takeuchi T, Watanabe K (1989) The EEG evolution and neurological prognosis of neonates with perinatal hypoxia [corrected]. *Brain Dev* 11: 115-120.
  105. Pressler RM, Boylan GB, Morton M, Binnie CD, Rennie JM (2001) Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 112: 31-37.
  106. van Rooij LG, Toet MC, Osredkar D, van Huffelen AC, Groenendaal F, et al. (2005) Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90: F245-251.
  107. al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi D (1999) Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics* 103: 1263-1271.
  108. Hellstrom-Westas L, Rosen I, Svenningsen NW (1995) Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 72: F34-38.
  109. Archbald F, Verma UL, Tejani NA, Handwerker SM (1984) Cerebral function monitor in the neonate. II: Birth asphyxia. *Dev Med Child Neurol* 26: 162-168.
  110. Bjerre I, Hellstrom-Westas L, Rosen I, Svenningsen N (1983) Monitoring of cerebral function after severe asphyxia in infancy. *Arch Dis Child* 58: 997-1002.
  111. Thornberg E, Ekstrom-Jodal B (1994) Cerebral function monitoring: a method of predicting outcome in term neonates after severe perinatal asphyxia. *Acta Paediatr* 83: 596-601.
  112. Greisen G (1994) Tape-recorded EEG and the cerebral function monitor: amplitude-integrated, time-compressed EEG. *J Perinat Med* 22: 541-546.
  113. Hellstrom-Westas L (1992) Comparison between tape-recorded and amplitude-integrated EEG monitoring in sick newborn infants. *Acta Paediatr* 81: 812-819.
  114. Shany E, Goldstein E, Khvatskin S, Friger MD, Heiman N, et al. (2006) Predictive value of amplitude-integrated electroencephalography pattern and voltage in asphyxiated term infants. *Pediatr Neurol* 35: 335-342.

115. Shah DK, Lavery S, Doyle LW, Wong C, McDougall P, et al. (2006) Use of 2-channel bedside electroencephalogram monitoring in term-born encephalopathic infants related to cerebral injury defined by magnetic resonance imaging. *Pediatrics* 118: 47-55.
116. Ancora G, Maranella E, Grandi S, Sbravati F, Coccolini E, et al. (2011) Early predictors of short term neurodevelopmental outcome in asphyxiated cooled infants. A combined brain amplitude integrated electroencephalography and near infrared spectroscopy study. *Brain Dev.*
117. Hallberg B, Grossmann K, Bartocci M, Blennow M (2010) The prognostic value of early aEEG in asphyxiated infants undergoing systemic hypothermia treatment. *Acta Paediatr* 99: 531-536.
118. Thoresen M, Hellstrom-Westas L, Liu X, de Vries LS (2010) Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics* 126: e131-139.
119. Sarkar S, Barks JD, Donn SM (2008) Should amplitude-integrated electroencephalography be used to identify infants suitable for hypothermic neuroprotection? *J Perinatol* 28: 117-122.
120. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Laptook AR, Bara R, et al. (2011) Predictive value of an early amplitude integrated electroencephalogram and neurologic examination. *Pediatrics* 128: e112-120.
121. Scalais E, Francois-Adant A, Nuttin C, Bachy A, Guerit JM (1998) Multimodality evoked potentials as a prognostic tool in term asphyxiated newborns. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108: 199-207.
122. Swarte RM, Cherian PJ, Lequin M, Visser GH, Govaert P (2012) Somatosensory evoked potentials are of additional prognostic value in certain patterns of brain injury in term birth asphyxia. *Clin Neurophysiol* 123: 1631-1638.
123. Taylor MJ, Murphy WJ, Whyte HE (1992) Prognostic reliability of somatosensory and visual evoked potentials of asphyxiated term infants. *Dev Med Child Neurol* 34: 507-515.
124. Trollmann R, Nusken E, Wenzel D (2010) Neonatal somatosensory evoked potentials: maturational aspects and prognostic value. *Pediatr Neurol* 42: 427-433.
125. du Plessis AJ, Johnston MV (1997) Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn. Cellular mechanisms and potential strategies for neuroprotection. *Clin Perinatol* 24: 627-654.
126. Gluckman PD, Pinal CS, Gunn AJ (2001) Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn: pathophysiology and potential strategies for intervention. *Semin Neonatol* 6: 109-120.
127. Laptook AR, Corbett RJ, Arencibia-Mireles O, Ruley J (1992) Glucose-associated alterations in ischemic brain metabolism of neonatal piglets. *Stroke* 23: 1504-1511.
128. Lorek A, Takei Y, Cady EB, Wyatt JS, Penrice J, et al. (1994) Delayed ("secondary") cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* 36: 699-706.
129. Shalak L, Perlman JM (2004) Hypoxic-ischemic brain injury in the term infant-current concepts. *Early Hum Dev* 80: 125-141.
130. Shankaran S, Laptook AR (2007) Hypothermia as a treatment for birth asphyxia. *Clin Obstet Gynecol* 50: 624-635.



131. Volpe JJ (2001) Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 7: 56-64.
132. Gunn AJ, Bennet L, Gunning MI, Gluckman PD, Gunn TR (1999) Cerebral hypothermia is not neuroprotective when started after postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatr Res* 46: 274-280.
133. Gunn AJ, Gunn TR (1998) The 'pharmacology' of neuronal rescue with cerebral hypothermia. *Early Hum Dev* 53: 19-35.
134. Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI, Williams CE, Gluckman PD (1998) Neuroprotection with prolonged head cooling started before postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics* 102: 1098-1106.
135. Higgins RD, Raju TN, Perlman J, Azzopardi DV, Blackmon LR, et al. (2006) Hypothermia and perinatal asphyxia: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *J Pediatr* 148: 170-175.
136. Robertson NJ, Cox IJ, Cowan FM, Counsell SJ, Azzopardi D, et al. (1999) Cerebral intracellular lactic alkalosis persisting months after neonatal encephalopathy measured by magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* 46: 287-296.
137. Roth SC, Edwards AD, Cady EB, Delpy DT, Wyatt JS, et al. (1992) Relation between cerebral oxidative metabolism following birth asphyxia, and neurodevelopmental outcome and brain growth at one year. *Dev Med Child Neurol* 34: 285-295.
138. Wachtel EV, Hendricks-Munoz KD (2011) Current management of the infant who presents with neonatal encephalopathy. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 41: 132-153.
139. Vannucci RC, Brucklacher RM, Vannucci SJ (1997) Effect of carbon dioxide on cerebral metabolism during hypoxia-ischemia in the immature rat. *Pediatr Res* 42: 24-29.
140. Vannucci RC, Towfighi J, Brucklacher RM, Vannucci SJ (2001) Effect of extreme hypercapnia on hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat. *Pediatr Res* 49: 799-803.
141. Vannucci RC, Towfighi J, Heitjan DF, Brucklacher RM (1995) Carbon dioxide protects the perinatal brain from hypoxic-ischemic damage: an experimental study in the immature rat. *Pediatrics* 95: 868-874.
142. Yager JY, Armstrong EA, Black AM (2009) Treatment of the term newborn with brain injury: simplicity as the mother of invention. *Pediatr Neurol* 40: 237-243.
143. Klinger G, Beyene J, Shah P, Perlman M (2005) Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90: F49-52.
144. Tan A, Schulze A, O'Donnell CP, Davis PG (2004) Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev*: CD002273.
145. Miller SP, Weiss J, Barnwell A, Ferriero DM, Latal-Hajnal B, et al. (2002) Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology* 58: 542-548.
146. Wirrell EC, Armstrong EA, Osman LD, Yager JY (2001) Prolonged seizures exacerbate perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatr Res* 50: 445-454.
147. Perlman J (2008) General supportive management of the term infant with neonatal encephalopathy following intrapartum hypoxia-ischemia in: *Neurology: Neonatology questions and controversies*. Saunders, Philadelphia (PA) 77 - 90.

148. Scher MS, Alvin J, Gaus L, Minnigh B, Painter MJ (2003) Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. *Pediatr Neurol* 28: 277-280.
149. Evans DJ, Levene MI, Tsakmakis M (2007) Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001240.
150. Goldberg RN, Moscoso P, Bauer CR, Bloom FL, Curless RG, et al. (1986) Use of barbiturate therapy in severe perinatal asphyxia: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 109: 851-856.
151. Hall RT, Hall FK, Daily DK (1998) High-dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: a randomized, prospective study with three-year follow-up. *J Pediatr* 132: 345-348.
152. Jensen FE (2009) Neonatal seizures: an update on mechanisms and management. *Clin Perinatol* 36: 881-900, vii.
153. Danzl DF, Pozos RS (1994) Accidental hypothermia. *N Engl J Med* 331: 1756-1760.
154. Giesbrecht GG (2000) Cold stress, near drowning and accidental hypothermia: a review. *Aviat Space Environ Med* 71: 733-752.
155. Jolly BT, Ghezzi KT (1992) Accidental hypothermia. *Emerg Med Clin North Am* 10: 311-327.
156. Althaus U, Aeberhard P, Schupbach P, Nachbur BH, Muhlemann W (1982) Management of profound accidental hypothermia with cardiorespiratory arrest. *Ann Surg* 195: 492-495.
157. Hein OV, Triltsch A, von Buch C, Kox WJ, Spies C (2004) Mild hypothermia after near drowning in twin toddlers. *Crit Care* 8: R353-357.
158. Woodhall B, Sealy WC, Hall KD, Floyd WL (1960) Craniotomy under conditions of quinidine-protected cardioplegia and profound hypothermia. *Ann Surg* 152: 37-44.
159. Bolte RG, Black PG, Bowers RS, Thorne JK, Corneli HM (1988) The use of extracorporeal rewarming in a child submerged for 66 minutes. *JAMA* 260: 377-379.
160. Schneider A, Popp E, Teschendorf P, Bottiger BW (2008) [Therapeutic hypothermia]. *Anaesthesist* 57: 197-206; quiz 207-198.
161. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA (2012) Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 166: 558-566.
162. Busto R, Globus MY, Dietrich WD, Martinez E, Valdes I, et al. (1989) Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* 20: 904-910.
163. Globus MY, Alonso O, Dietrich WD, Busto R, Ginsberg MD (1995) Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of posttraumatic hypothermia. *J Neurochem* 65: 1704-1711.
164. Thoresen M, Satas S, Puka-Sundvall M, Whitelaw A, Hallstrom A, et al. (1997) Post-hypoxic hypothermia reduces cerebrocortical release of NO and excitotoxins. *Neuroreport* 8: 3359-3362.
165. Horiguchi T, Shimizu K, Ogino M, Suga S, Inamasu J, et al. (2003) Postischemic hypothermia inhibits the generation of hydroxyl radical following transient forebrain ischemia in rats. *J Neurotrauma* 20: 511-520.

166. Erecinska M, Thoresen M, Silver IA (2003) Effects of hypothermia on energy metabolism in Mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab* 23: 513-530.
167. Amess PN, Penrice J, Cady EB, Lorek A, Wylezinska M, et al. (1997) Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia reduces the delayed rise in cerebral lactate in the newborn piglet. *Pediatr Res* 41: 803-808.
168. Edwards AD, Yue X, Squier MV, Thoresen M, Cady EB, et al. (1995) Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxia-ischaemia by moderate post-insult hypothermia. *Biochem Biophys Res Commun* 217: 1193-1199.
169. Xu L, Yenari MA, Steinberg GK, Giffard RG (2002) Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *J Cereb Blood Flow Metab* 22: 21-28.
170. Zhu C, Wang X, Cheng X, Qiu L, Xu F, et al. (2004) Post-ischemic hypothermia-induced tissue protection and diminished apoptosis after neonatal cerebral hypoxia-ischemia. *Brain Res* 996: 67-75.
171. Akisu M, Huseyinov A, Yalaz M, Cetin H, Kultursay N (2003) Selective head cooling with hypothermia suppresses the generation of platelet-activating factor in cerebrospinal fluid of newborn infants with perinatal asphyxia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 69: 45-50.
172. Kettner SC, Sitzwohl C, Zimpfer M, Kozek SA, Holzer A, et al. (2003) The effect of graded hypothermia (36 degrees C-32 degrees C) on hemostasis in anesthetized patients without surgical trauma. *Anesth Analg* 96: 1772-1776, table of contents.
173. Qing M, Nimmesgern A, Heinrich PC, Schumacher K, Vazquez-Jimenez JF, et al. (2003) Intrahepatic synthesis of tumor necrosis factor-alpha related to cardiac surgery is inhibited by interleukin-10 via the Janus kinase (Jak)/signal transducers and activator of transcription (STAT) pathway. *Crit Care Med* 31: 2769-2775.
174. Lotocki G, de Rivero Vaccari JP, Perez ER, Sanchez-Molano J, Furones-Alonso O, et al. (2009) Alterations in blood-brain barrier permeability to large and small molecules and leukocyte accumulation after traumatic brain injury: effects of post-traumatic hypothermia. *J Neurotrauma* 26: 1123-1134.
175. Schwab M, Bauer R, Zwiener U (1998) Mild hypothermia prevents the occurrence of cytotoxic brain edema in rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 58: 29-35.
176. Smith SL, Hall ED (1996) Mild pre- and posttraumatic hypothermia attenuates blood-brain barrier damage following controlled cortical impact injury in the rat. *J Neurotrauma* 13: 1-9.
177. Shankaran S, Laptook A, Wright LL, Ehrenkranz RA, Donovan EF, et al. (2002) Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: animal observations as a basis for a randomized, controlled pilot study in term infants. *Pediatrics* 110: 377-385.
178. Gonzalez FF, Fang A, Ferriero DM (2011) Is erythropoietin the answer? *Pediatr Res* 69: 2-3.
179. Tan WK, Williams CE, Gunn AJ, Mallard CE, Gluckman PD (1992) Suppression of postischemic epileptiform activity with MK-801 improves neural outcome in fetal sheep. *Ann Neurol* 32: 677-682.
180. Levene M (1992) Role of excitatory amino acid antagonists in the management of birth asphyxia. *Biol Neonate* 62: 248-251.

181. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, et al. (2008) A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 359: 895-905.
182. Galvin KA, Oorschot DE (1998) Postinjury magnesium sulfate treatment is not markedly neuroprotective for striatal medium spiny neurons after perinatal hypoxia/ischemia in the rat. *Pediatr Res* 44: 740-745.
183. McDonald JW, Silverstein FS, Johnston MV (1990) Magnesium reduces N-methyl-D-aspartate (NMDA)-mediated brain injury in perinatal rats. *Neurosci Lett* 109: 234-238.
184. Penrice J, Amess PN, Punwani S, Wylezinska M, Tyszczuk L, et al. (1997) Magnesium sulfate after transient hypoxia-ischemia fails to prevent delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res* 41: 443-447.
185. Thordstein M, Bagenholm R, Thiringer K, Kjellmer I (1993) Scavengers of free oxygen radicals in combination with magnesium ameliorate perinatal hypoxic-ischemic brain damage in the rat. *Pediatr Res* 34: 23-26.
186. Dinse A, Fohr KJ, Georgieff M, Beyer C, Bulling A, et al. (2005) Xenon reduces glutamate-, AMPA-, and kainate-induced membrane currents in cortical neurones. *Br J Anaesth* 94: 479-485.
187. Hobbs C, Thoresen M, Tucker A, Aquilina K, Chakkarapani E, et al. (2008) Xenon and hypothermia combine additively, offering long-term functional and histopathologic neuroprotection after neonatal hypoxia/ischemia. *Stroke* 39: 1307-1313.
188. Ma D, Hossain M, Chow A, Arshad M, Battson RM, et al. (2005) Xenon and hypothermia combine to provide neuroprotection from neonatal asphyxia. *Ann Neurol* 58: 182-193.
189. De Keyser J, Sulter G, Luiten PG (1999) Clinical trials with neuroprotective drugs in acute ischaemic stroke: are we doing the right thing? *Trends Neurosci* 22: 535-540.
190. Franke CL, Palm R, Dalby M, Schoonderwaldt HC, Hantson L, et al. (1996) Flunarizine in stroke treatment (FIST): a double-blind, placebo-controlled trial in Scandinavia and the Netherlands. *Acta Neurol Scand* 93: 56-60.
191. Wahlgren NG, Ranasinha KW, Rosolacci T, Franke CL, van Erven PM, et al. (1999) Clomethiazole acute stroke study (CLASS): results of a randomized, controlled trial of clomethiazole versus placebo in 1360 acute stroke patients. *Stroke* 30: 21-28.
192. Levene MI, Gibson NA, Fenton AC, Papathoma E, Barnett D (1990) The use of a calcium-channel blocker, nicardipine, for severely asphyxiated newborn infants. *Dev Med Child Neurol* 32: 567-574.
193. Dawson VL, Dawson TM, Bartley DA, Uhl GR, Snyder SH (1993) Mechanisms of nitric oxide-mediated neurotoxicity in primary brain cultures. *J Neurosci* 13: 2651-2661.
194. Groenendaal F, de Graaf RA, van Vliet G, Nicolay K (1999) Effects of hypoxia-ischemia and inhibition of nitric oxide synthase on cerebral energy metabolism in newborn piglets. *Pediatr Res* 45: 827-833.
195. Hamada Y, Hayakawa T, Hattori H, Mikawa H (1994) Inhibitor of nitric oxide synthesis reduces hypoxic-ischemic brain damage in the neonatal rat. *Pediatr Res* 35: 10-14.
196. Marks KA, Mallard CE, Roberts I, Williams CE, Gluckman PD, et al. (1999) Nitric oxide synthase inhibition and delayed cerebral injury after severe cerebral ischemia in fetal sheep. *Pediatr Res* 46: 8-13.

197. Buchan AM, Li H, Blackburn B (2000) Neuroprotection achieved with a novel proteasome inhibitor which blocks NF-kappaB activation. *Neuroreport* 11: 427-430.
198. Cheng Y, Deshmukh M, D'Costa A, Demaro JA, Gidday JM, et al. (1998) Caspase inhibitor affords neuroprotection with delayed administration in a rat model of neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *J Clin Invest* 101: 1992-1999.
199. Kadoya C, Domino EF, Yang GY, Stern JD, Betz AL (1995) Preischemic but not postischemic zinc protoporphyrin treatment reduces infarct size and edema accumulation after temporary focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 26: 1035-1038.
200. Zimmerman GA, McIntyre TM, Mehra M, Prescott SM (1990) Endothelial cell-associated platelet-activating factor: a novel mechanism for signaling intercellular adhesion. *J Cell Biol* 110: 529-540.
201. Palmer C, Roberts RL, Bero C (1994) Deferoxamine posttreatment reduces ischemic brain injury in neonatal rats. *Stroke* 25: 1039-1045.
202. Shadid M, Moison R, Steendijk P, Hiltermann L, Berger HM, et al. (1998) The effect of antioxidative combination therapy on post hypoxic-ischemic perfusion, metabolism, and electrical activity of the newborn brain. *Pediatr Res* 44: 119-124.
203. Van Bel F, Shadid M, Moison RM, Dorrepaal CA, Fontijn J, et al. (1998) Effect of allopurinol on postasphyxial free radical formation, cerebral hemodynamics, and electrical brain activity. *Pediatrics* 101: 185-193.
204. Williams GD, Palmer C, Heitjan DF, Smith MB (1992) Allopurinol preserves cerebral energy metabolism during perinatal hypoxia-ischemia: a <sup>31</sup>P NMR study in unanesthetized immature rats. *Neurosci Lett* 144: 103-106.
205. C Palmer MS, GD Williams (1991) Allopurinol preserves cerebral energy metabolism during perinatal hypoxic-ischemic injury and reduces brain damage in a dose dependent manner. *J Cereb Blood Flow Metab* 11: 144 - 149.
206. deLemos RA, Roberts RJ, Coalson JJ, deLemos JA, Null DM, Jr., et al. (1990) Toxic effects associated with the administration of deferoxamine in the premature baboon with hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 144: 915-919.
207. Jatana M, Singh I, Singh AK, Jenkins D (2006) Combination of systemic hypothermia and N-acetylcysteine attenuates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Pediatr Res* 59: 684-689.
208. Liu TH, Beckman JS, Freeman BA, Hogan EL, Hsu CY (1989) Polyethylene glycol-conjugated superoxide dismutase and catalase reduce ischemic brain injury. *Am J Physiol* 256: H589-593.
209. Welin AK, Svedin P, Lapatto R, Sultan B, Hagberg H, et al. (2007) Melatonin reduces inflammation and cell death in white matter in the mid-gestation fetal sheep following umbilical cord occlusion. *Pediatr Res* 61: 153-158.
210. Gustafson K, Hagberg H, Bengtsson BA, Brantsing C, Isgaard J (1999) Possible protective role of growth hormone in hypoxia-ischemia in neonatal rats. *Pediatr Res* 45: 318-323.
211. Holtzman DM, Sheldon RA, Jaffe W, Cheng Y, Ferriero DM (1996) Nerve growth factor protects the neonatal brain against hypoxic-ischemic injury. *Ann Neurol* 39: 114-122.
212. Elmahdy H, El-Mashad AR, El-Bahrawy H, El-Gohary T, El-Barbary A, et al. (2010) Human recombinant erythropoietin in asphyxia neonatorum: pilot trial. *Pediatrics* 125: e1135-1142.

213. Zhu C, Kang W, Xu F, Cheng X, Zhang Z, et al. (2009) Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 124: e218-226.
214. Angeles DM, Ashwal S, Wycliffe ND, Ebner C, Fayard E, et al. (2007) Relationship between opioid therapy, tissue-damaging procedures, and brain metabolites as measured by proton MRS in asphyxiated term neonates. *Pediatr Res* 61: 614-621.
215. Angeles DM, Wycliffe N, Michelson D, Holshouser BA, Deming DD, et al. (2005) Use of opioids in asphyxiated term neonates: effects on neuroimaging and clinical outcome. *Pediatr Res* 57: 873-878.
216. Johnson SM, Turner SM (2010) Protecting motor networks during perinatal ischemia: the case for delta-opioid receptors. *Ann N Y Acad Sci* 1198: 260-270.
217. Auer RN (1995) Combination therapy with U74006F (tirilazad mesylate), MK-801, insulin and diazepam in transient forebrain ischaemia. *Neurol Res* 17: 132-136.
218. Lyden PD, Lonzo L (1994) Combination therapy protects ischemic brain in rats. A glutamate antagonist plus a gamma-aminobutyric acid agonist. *Stroke* 25: 189-196.
219. Stuiver BT, Douma BR, Bakker R, Nyakas C, Luiten PG (1996) In vivo protection against NMDA-induced neurodegeneration by MK-801 and nimodipine: combined therapy and temporal course of protection. *Neurodegeneration* 5: 153-159.
220. Guan J, Gunn AJ, Sirimanne ES, Tuffin J, Gunning MI, et al. (2000) The window of opportunity for neuronal rescue with insulin-like growth factor-1 after hypoxia-ischemia in rats is critically modulated by cerebral temperature during recovery. *J Cereb Blood Flow Metab* 20: 513-519.
221. C. Benk CS, T. Doenst (2006) Aspekte zur praktischen Anwendung von Hypothermie in der Herzchirurgie in: Empfehlungen zum Einsatz und zur Verwendung der Herz-Lungen-Maschine. 147 - 156 p.
222. Segesser Lv (2010) Operationen im Herzkreislaufstillstand in: Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen. 106 - 107 p.
223. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, et al. (2002) Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 346: 557-563.
224. Hypothermia after Cardiac Arrest Study G (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346: 549-556.
225. American Heart A (2006) 2005 American Heart Association (AHA) guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiovascular care (ECC) of pediatric and neonatal patients: pediatric basic life support. *Pediatrics* 117: e989-1004.
226. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW, Kloeck WG, et al. (2003) Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 108: 118-121.
227. McIntyre LA, Fergusson DA, Hebert PC, Moher D, Hutchison JS (2003) Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA* 289: 2992-2999.
228. Henderson WR, Dhingra VK, Chittock DR, Fenwick JC, Ronco JJ (2003) Hypothermia in the management of traumatic brain injury. A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 29: 1637-1644.

229. Hutchison JS, Ward RE, Lacroix J, Hebert PC, Barnes MA, et al. (2008) Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl J Med* 358: 2447-2456.
230. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S, Joint Section on N, Critical Care AC, et al. (2007) Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. III. Prophylactic hypothermia. *J Neurotrauma* 24 Suppl 1: S21-25.
231. Guluma KZ, Oh H, Yu SW, Meyer BC, Rapp K, et al. (2008) Effect of endovascular hypothermia on acute ischemic edema: morphometric analysis of the ICTuS trial. *Neurocrit Care* 8: 42-47.
232. Hammer MD, Krieger DW (2003) Hypothermia for acute ischemic stroke: not just another neuroprotectant. *Neurologist* 9: 280-289.
233. Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, et al. (2007) Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 38: 1655-1711.
234. Cross KW, Flynn DM, Hill JR (1966) Oxygen consumption in normal newborn infants during moderate hypoxia in warm and cool environments. *Pediatrics* 37: 565-576.
235. Silverman WA, Fertig JW, Berger AP (1958) The influence of the thermal environment upon the survival of newly born premature infants. *Pediatrics* 22: 876-886.
236. Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR (1998) Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics* 102: 885-892.
237. Azzopardi D, Robertson NJ, Cowan FM, Rutherford MA, Rampling M, et al. (2000) Pilot study of treatment with whole body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 106: 684-694.
238. Thoresen M, Whitelaw A (2000) Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 106: 92-99.
239. Flemmer AW, Maier RF, Hummler H (06/2013) S2k-Leitlinie: Behandlung der neonatalen Asphyxie unter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Hypothermie. AWMF online.
240. Levene H (1960) Robust tests for equality of variances. In: Ingram Olkin, Harold Hotelling et al (Hrsg.): *Contributions to Probability and Statistics: Essays in Honor of Harold Hotelling*. Stanford University Press: 278-292
241. Welch BL (1947) The generalization of "Student's" problem when several different population variances are involved *Biometrika* 34 (1-2): 28-35.
242. Lukas-Nülle M. ea (12/2007) Retrospektive versus prospektive Krankheitskostenstudien - Eine Analyse am Beispiel chronischer Schmerzpatienten. *Gesundh ökon Qual manag*: 247-252.
243. Higgins RD, Raju T, Edwards AD, Azzopardi DV, Bose CL, et al. (2011) Hypothermia and other treatment options for neonatal encephalopathy: an executive summary of the Eunice Kennedy Shriver NICHD workshop. *J Pediatr* 159: 851-858 e851.

244. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child H (2008) Late Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy.
245. Iwata O, Iwata S, Thornton JS, De Vita E, Bainbridge A, et al. (2007) "Therapeutic time window" duration decreases with increasing severity of cerebral hypoxia-ischaemia under normothermia and delayed hypothermia in newborn piglets. *Brain Res* 1154: 173-180.
246. Barks JD (2008) Current controversies in hypothermic neuroprotection. *Semin Fetal Neonatal Med* 13: 30-34.
247. Leviton A, Nelson KB (1992) Problems with definitions and classifications of newborn encephalopathy. *Pediatr Neurol* 8: 85-90.
248. Colbourne F, Auer RN, Sutherland GR (1998) Characterization of postischemic behavioral deficits in gerbils with and without hypothermic neuroprotection. *Brain Res* 803: 69-78.
249. Weinrauch V, Safar P, Tisherman S, Kuboyama K, Radovsky A (1992) Beneficial effect of mild hypothermia and detrimental effect of deep hypothermia after cardiac arrest in dogs. *Stroke* 23: 1454-1462.
250. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child H (2010) Optimizing (Longer, Deeper) Cooling for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy(HIE).
251. Roelfsema V, Bennet L, George S, Wu D, Guan J, et al. (2004) Window of opportunity of cerebral hypothermia for postischemic white matter injury in the near-term fetal sheep. *J Cereb Blood Flow Metab* 24: 877-886.
252. Burnard ED, Cross KW (1958) Rectal temperature in the newborn after birth asphyxia. *Br Med J* 2: 1197-1199.
253. Fairchild K, Sokora D, Scott J, Zanelli S (2010) Therapeutic hypothermia on neonatal transport: 4-year experience in a single NICU. *J Perinatol* 30: 324-329.
254. Hallberg B, Olson L, Bartocci M, Edqvist I, Blennow M (2009) Passive induction of hypothermia during transport of asphyxiated infants: a risk of excessive cooling. *Acta Paediatr* 98: 942-946.
255. Zanelli SA, Naylor M, Dobbins N, Quigg M, Goodkin HP, et al. (2008) Implementation of a 'Hypothermia for HIE' program: 2-year experience in a single NICU. *J Perinatol* 28: 171-175.
256. O'Reilly KM, Tooley J, Winterbottom S (2011) Therapeutic hypothermia during neonatal transport. *Acta Paediatr* 100: 1084-1086; discussion e1049.
257. Laptook AR, Shalak L, Corbett RJ (2001) Differences in brain temperature and cerebral blood flow during selective head versus whole-body cooling. *Pediatrics* 108: 1103-1110.
258. Thoresen M, Simmonds M, Satas S, Tooley J, Silver IA (2001) Effective selective head cooling during posthypoxic hypothermia in newborn piglets. *Pediatr Res* 49: 594-599.
259. Battin MR, Penrice J, Gunn TR, Gunn AJ (2003) Treatment of term infants with head cooling and mild systemic hypothermia (35.0 degrees C and 34.5 degrees C) after perinatal asphyxia. *Pediatrics* 111: 244-251.
260. Krageloh-Mann I, Helber A, Mader I, Staudt M, Wolff M, et al. (2002) Bilateral lesions of thalamus and basal ganglia: origin and outcome. *Dev Med Child Neurol* 44: 477-484.
261. Kendall GS, Kapetanakis A, Ratnavel N, Azzopardi D, Robertson NJ, et al. (2010) Passive cooling for initiation of therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 95: F408-412.



262. Hoque N, Chakkarapani E, Liu X, Thoresen M (2010) A comparison of cooling methods used in therapeutic hypothermia for perinatal asphyxia. *Pediatrics* 126: e124-130.
263. Thoresen M (2000) Cooling the newborn after asphyxia - physiological and experimental background and its clinical use. *Semin Neonatol* 5: 61-73.
264. Thoresen M (2008) Supportive care during neuroprotective hypothermia in the term newborn: adverse effects and their prevention. *Clin Perinatol* 35: 749-763, vii.
265. Obladen M (2006) Gestörte postnatale Adaptation in: *Neugeborenenintensivmedizin - Evidenz und Erfahrung*. 21 - 46 p.
266. Laptook A, Tyson J, Shankaran S, McDonald S, Ehrenkranz R, et al. (2008) Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics* 122: 491-499.
267. Wyatt JS, Gluckman PD, Liu PY, Azzopardi D, Ballard R, et al. (2007) Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 119: 912-921.
268. Battin M, Bennet L, Gunn AJ (2004) Rebound seizures during rewarming. *Pediatrics* 114: 1369.
269. Gerrits LC, Battin MR, Bennet L, Gonzalez H, Gunn AJ (2005) Epileptiform activity during rewarming from moderate cerebral hypothermia in the near-term fetal sheep. *Pediatr Res* 57: 342-346.
270. Kendall GS, Mathieson S, Meek J, Rennie JM (2012) Recooling for rebound seizures after rewarming in neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 130: e451-455.
271. Kowski AB, Kanaan H, Schmitt FC, Holtkamp M (2012) Deep hypothermia terminates status epilepticus--an experimental study. *Brain Res* 1446: 119-126.
272. Popp E, Sterz F, Bottiger BW (2005) [Therapeutic hypothermia after cardiac arrest]. *Anaesthesist* 54: 96-106.
273. Broman M, Kallskog O, Nygren K, Wolgast M (1998) The role of antidiuretic hormone in cold-induced diuresis in the anaesthetized rat. *Acta Physiol Scand* 162: 475-480.
274. Farstad M, Heltne JK, Rynning SE, Onarheim H, Mongstad A, et al. (2004) Can the use of methylprednisolone, vitamin C, or alpha-trinositol prevent cold-induced fluid extravasation during cardiopulmonary bypass in piglets? *J Thorac Cardiovasc Surg* 127: 525-534.
275. Rohrer MJ, Natale AM (1992) Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med* 20: 1402-1405.
276. Poulos ND, Mollitt DL (1991) The nature and reversibility of hypothermia-induced alterations of blood viscosity. *J Trauma* 31: 996-998; discussion 998-1000.
277. Polderman KH, Girbes AR (2002) Potential mechanisms of hypothermia-induced electrolyte depletion. *Crit Care Med* 30: 1932; author reply 1932-1933.
278. Polderman KH, Peerdeman SM, Girbes AR (2001) Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 94: 697-705.
279. Akriotis V, Biggar WD (1985) The effects of hypothermia on neutrophil function in vitro. *J Leukoc Biol* 37: 51-61.
280. Sessler DI (2001) Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology* 95: 531-543.
281. Lehot JJ, Piriz H, Villard J, Cohen R, Guidollet J (1992) Glucose homeostasis. Comparison between hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. *Chest* 102: 106-111.

282. Torlinska T, Perz M, Madry E, Hryniewiecki T, Nowak KW, et al. (2002) Effect of hypothermia on insulin-receptor interaction in different rat tissues. *Physiol Res* 51: 261-266.
283. Thoresen M, Satas S, Loberg EM, Whitelaw A, Acolet D, et al. (2001) Twenty-four hours of mild hypothermia in unsedated newborn pigs starting after a severe global hypoxic-ischemic insult is not neuroprotective. *Pediatr Res* 50: 405-411.
284. Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, Ferriero DM, Gluckman PD, et al. (2012) Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res* 71: 205-209.
285. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, et al. (2012) Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med* 366: 2085-2092.
286. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, et al. (2010) Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ* 340: c363.
287. Pfister RH, Bingham P, Edwards EM, Horbar JD, Kenny MJ, et al. (2012) The Vermont oxford neonatal encephalopathy registry: rationale, methods, and initial results. *BMC Pediatr* 12: 84.
288. Azzopardi D, Strohm B, Edwards AD, Halliday H, Juszczak E, et al. (2009) Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice: how cooling is managed in the UK outside a clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 94: F260-264.
289. Blackmon LR, Stark AR, American Academy of Pediatrics Committee on F, Newborn (2006) Hypothermia: a neuroprotective therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 117: 942-948.
290. Wilkinson DJ, Thayyil S, Robertson NJ (2011) Ethical and practical issues relating to the global use of therapeutic hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 96: F75-78.
291. Biggar WD, Bohn DJ, Kent G, Barker C, Hamilton G (1984) Neutrophil migration in vitro and in vivo during hypothermia. *Infect Immun* 46: 857-859.
292. Mathur NB, Krishnamurthy S, Mishra TK (2005) Evaluation of WHO classification of hypothermia in sick extramural neonates as predictor of fatality. *J Trop Pediatr* 51: 341-345.
293. Thayyil S, Costello A, Shankaran S, Robertson NJ (2009) Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy implications for neonatal units in India. *Indian Pediatr* 46: 283-289.
294. Kambarami R, Chidede O (2003) Neonatal hypothermia levels and risk factors for mortality in a tropical country. *Cent Afr J Med* 49: 103-106.
295. Robertson NJ, Nakakeeto M, Hagmann C, Cowan FM, Acolet D, et al. (2008) Therapeutic hypothermia for birth asphyxia in low-resource settings: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 372: 801-803.
296. Therapeutic hypothermia to improve survival after cardiac arrest in pediatric patients- THAPCA-IH [In Hospital] Trial. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00880087>; University of Michigan.
297. Therapeutic Hypothermia to Improve Survival After Cardiac Arrest in Pediatric Patients-THAPCA-OH [Out of Hospital] Trial. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00878644>; University of Michigan.

298. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, et al. (2010) European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. Resuscitation 81: 1219-1276.

## 8. Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 1: Beurteilung des amplitudenintegrierten Elektroenzephalogramms (aEEG) nach Neugeborenen-Asphyxie	30
Abb. 2: Subgruppen der zuverlegten asphyktischen Neugeborenen	40
Abb. 3: Altersverteilung der Mütter	41
Abb. 4: Anzahl der stattgehabten Schwangerschaften inklusive der aktuellen Gravidität	42
Abb. 5: Parität der Mütter	43
Abb. 6: Geburtsmodus	47
Abb. 7: Gestationsalter	49
Abb. 8: Apgar nach 5 und 10 Minuten in der Hypothermiegruppe	52
Abb. 9: Apgar nach 5 und 10 Minuten in der Nicht-Kühlungsgruppe	53
Abb. 10: Boxplot des APGAR-Scores nach 5 und 10 Minuten	53
Abb. 11: Schlechtester pH-Wert nach dem asphyktischem Ereignis	54
Abb. 12: Schlechtester CO <sub>2</sub> -Partialdruck im Blut nach dem asphyktischem Ereignis	55
Abb. 13: Schlechtestes Basendefizit im Blut nach dem asphyktischem Ereignis	55
Abb. 14: aEEG nach Aufnahme	58
Abb. 15: Durchschnittliche Rektaltemperatur	62
Abb. 16: Durchschnittlicher mittlerer arterieller Druck	62
Abb. 17: Durchschnittliche Herzfrequenz	63
Abb. 18: Basendefizit unter therapeutischer Hypothermie	63
Abb. 19: Aufgetretene Ereignisse unter therapeutischer Hypothermie	66
Abb. 20: Überlebenswahrscheinlichkeit der durchgehend gekühlten, der vorzeitig wiedererwärmten und der nichtgeköhlten Patientengruppe	68
Abb. 21: Überlebenswahrscheinlichkeit der Hypothermiegruppe (Durchgehend gekühlte und vorzeitig wiedererwärmte Patienten) sowie der Nicht-Kühlungsgruppe	69

## 9. Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab. 1: Auswirkungen einer perinatalen Asphyxie, sogenanntes Postasphyxiesyndrom	7
Tab. 2: Apgar-Schema zur Beurteilung der postnatalen Adaptation	12
Tab. 3: Einteilung hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie, modifizierter Sarnat-Score	13
Tab. 4: Einteilung hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie nach Thompson	14
Tab. 5: Vergleich von Kühlungscharakteristika und Outcome der ersten randomisierten Studien	27
Tab. 6: Mütterliche Daten und Schwangerschaftscharakteristika	33
Tab. 7: Geburtscharakteristika	34
Tab. 8: Neonatale Daten bei Geburt / Aufnahme	35
Tab. 9: Bildgebung	36
Tab. 10: Erfasste Parameter unter therapeutischer Hypothermie	37
Tab. 11: Zustand bei Entlassung / Verlegung	38
Tab. 12: Chronische Erkrankungen	43
Tab. 13: Akute Infektion	44
Tab. 14: Faktoren eines erhöhten Schwangerschaftsrisikos	44
Tab. 15: Mütterliche Schwangerschaftskomplikationen	45
Tab. 16: Fetale Schwangerschaftskomplikationen	45
Tab. 17: Geburten außerhalb der Klinik	47
Tab. 18: Komplikationen unter der Geburt	48
Tab. 19: Geburtsmaße	50
Tab. 20: Apgar nach 5 und 10 Minuten	52
Tab. 21: Medikamente vor Aufnahme	56
Tab. 22: Vitalparameter bei Aufnahme	57
Tab. 23: Ursachen eines Therapieausschlusses	60
Tab. 24: Mortalität	68

**10. Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ADH	Antidiuretisches Hormon
aEEG	amplitudenintegriertes Elektroenzephalogramm
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMPA	$\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BE	Base Excess
°C	Grad Celsius
°C /h	Grad Celsius pro Stunde
CI	Konfidenzintervall
cm	Zentimeter
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
CRP	C-reaktives Protein
Dr.	Doktor
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
FFP	Fresh Frozen Plasma
g	Gramm
HACA	Hypothermia after Cardiac Arrest
HIE	Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
ICE-Studie	Infant Cooling Evaluation - Studie
IL-1	Interleukin 1
ILCOR	International Liaison Committee on Resuscitation
IQR	Interquartilsabstand
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LT	Lebenstag
MK-801	Dizozilpinmaleat
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mg/kg	Milligramm pro Kilogramm
/min	pro Minute
ml/kg/h	Milliliter pro Kilogramm pro Stunde
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter

mod.	moderat
MRT	Magnetresonanztomographie
NA-pH	Nabelarterien-pH-Wert
NF- $\kappa$ B	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NICHD	Neonatal Institute of Child Health and Human Development
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
pH	pH-Wert
RI	Resistance-Index
RR	Relatives Risiko
SGA	Small-for-gestational-age
s.o.	siehe oben
STD	Standard deviation = Standardabweichung
supp.	supprimiert
Tab.	Tabelle
TH	Therapeutische Hypothermie
TK	Thrombozytenkonzentrat
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
TRIS-Puffer	Tris(hydroxymethyl)aminomethan
$\mu$ V	Mikrovolt
Z.n.	Zustand nach

## **11. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Andreas Holzinger, der mich in seiner Funktion als Doktorvater auf herausragende Weise betreut hat. Die akademische Zusammenarbeit zeichnete sich durch höchste wissenschaftliche Professionalität und stete Hilfsbereitschaft aus.

Zudem möchte ich Rashmi Mittal für ihre fachliche Unterstützung, wissenschaftlichen Anregungen und ihre bereichernde humorvolle Art danken.

Dem gesamten Team der Neonatologischen Intensivstation des Dr. von Haunerschen Kinderspitals danke ich dafür, mir einen Einblick in den klinischen Umgang mit asphyktischen Neugeborenen sowie der Hypothermiebehandlung ermöglicht zu haben.

Kerstin Badlehner möchte ich meinen Dank aussprechen für ihre tatkräftige und unermüdliche Unterstützung bezüglich statistischer Fragestellungen.

Zuletzt und von Herzen danke ich meiner Familie und Achim für ihre Unterstützung und ungebrochenes Interesse an meiner Promotion sowie dem Verständnis für den zeitlichen Einsatz hierfür.



---

## 12. Eidesstattliche Versicherung

von Bomhard, Leonie Marina Helene

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema  
„Asphyxie des Neugeborenen unter Betrachtung der milden systemischen Hypothermie  
als Standardbehandlung“  
selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient  
und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind,  
als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle  
einzeln nachgewiesen habe.  
Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in  
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades  
eingereicht wurde.

Prien, 23.05.2019

---

Ort, Datum

Leonie von Bomhard

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand